

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
1 août 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 02/059102 A2**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**C07D 295/12**

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/00279

(22) Date de dépôt international :  
23 janvier 2002 (23.01.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
01/01054 26 janvier 2001 (26.01.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **AVEN-  
TIS PHARMA S.A.** [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron,  
F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **DEPREZ,  
Pierre** [FR/FR]; 9, rue William Faulkner, F-94320 Thiais  
(FR). **PATEK, Marcel** [CZ/CZ]; Na Skalkach 916, 277 11  
Neratovice (CZ).

(74) Mandataire : **VIEILLEFOSSE, Jean, Claude**; Aventis  
Pharma S.A., 102, route de Noisy, F-93235 Romainville  
Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG,  
BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, GD,  
GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT,  
LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, RO,  
SG, SI, SK, TN, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,  
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,  
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US  
seulement

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL UREA DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME, USE THEREOF AS MEDICINES, PHARMA-  
CEUTICAL COMPOSITIONS AND NOVEL USE

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE L'UREE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION, LEUR APPLICATION A TITRE DE  
MEDICAMENTS, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET NOUVELLE UTILISATION

(57) Abstract: The invention concerns novel products of formula (I) wherein: Y represents oxygen or sulphur; Z represents C=CH<sub>2</sub>, CH-CH<sub>3</sub> or CH<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> represents hydrogen, morpholinyl or the radical (II) wherein the two nitrogen atoms are linear or form a cyclic radical; X represents carbonyl, alkylene or alkenylene, linear or branched containing not more than 6 carbon atoms optionally oxygen- or sulphur-interrupted; R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> represent hydrogen, a nitrogen-protecting, alkyl, cycloalkyl, aryl and arylalkyl group optionally substituted; R<sub>2</sub> represents alkyl optionally substituted by aryl, heteroaryl or -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>; R<sub>3</sub> represents alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl or heteroarylalkyl optionally substituted. Said products are all in the form of isomers and the salts as medicines.

(57) Abrégé : L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I): dans laquelle: Y représente oxygène ou soufre, Z repré-  
sente C=CH<sub>2</sub>, CH-CH<sub>3</sub> ou CH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> représente hydrogène, morpholinyle ou le radical (II). Dans lequel les deux atomes d'azote sont  
linéaires ou forment un radical cyclique, X représente carbonyle, alkylène ou alkénylène linéaire ou ramifié renferment au plus 6  
atomes de carbone éventuellement interrompu oxygène ou soufre, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent hydrogène, un groupement protecteur  
de l'azote, alkyle, cycloalkyle, aryle et arylalkyle éventuellement substitués, R<sub>2</sub> représente alkyle éventuellement substitué par aryle,  
hétéroaryle ou NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, R<sub>3</sub> représente alkyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle ou hétéroarylalkyle éventuellement substi-  
tués, ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments.



WO 02/059102 A2

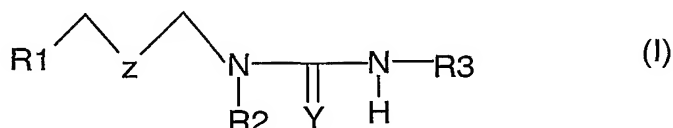
Nouveaux dérivés de l'urée, leur procédé de préparation, leur application à titre de médicaments, compositions pharmaceutiques et nouvelle utilisation.

- 5 La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'urée, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre de médicaments, les compositions pharmaceutiques les renfermant et la nouvelle utilisation de tels dérivés de l'urée.
- 10 La présente invention a ainsi pour objet de nouveaux dérivés de l'urée pouvant posséder des propriétés leur permettant de participer à une modulation des activités d'ions inorganiques en agissant notamment au niveau de récepteurs de tels ions inorganiques.
- 15 Ainsi des produits de la présente demande pourraient agir au niveau de récepteurs d'ions inorganiques et en particulier au niveau de récepteurs calcium membranaires capables de lier le calcium extracellulaire.
- La concentration extracellulaire de calcium est finement
- 20 régulée dans l'organisme et l'un des acteurs de cette régulation est le récepteur calcium appelé Ca sensing récepteur ou CaSR. Un tel récepteur à la surface de certaines cellules peut détecter la présence de calcium. Certaines cellules de l'organisme ne répondent pas seulement à des
- 25 signaux chimiques mais aussi à des ions comme les ions calcium extracellulaire ( $\text{Ca}^{++}$ ) : des changements dans la concentration de ces ions extracellulaires  $\text{Ca}^{++}$  peuvent modifier les réponses fonctionnelles de ces cellules. Parmi ces cellules, on peut citer les cellules parathyroïdes qui
- 30 sécrètent l'hormone parathyroïde appelée PTH. Les cellules parathyroïdes possèdent ainsi à leur surface le récepteur Calcium (CaSR) qui détecte les changements de concentration du calcium extracellulaire et initie la réponse fonctionnelle de cette cellule qui est une modulation de la sécrétion de la
- 35 parathyroïde hormone (PTH).
- A titre de complément d'information sur le récepteur Ca (CaSR), on peut citer la publication Brown et al, 366, Nature, 574, 1993 et également les documents WO 95/11221 et

WO 97/37967.

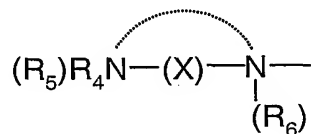
Les produits de la présente invention peuvent ainsi participer à une modulation de la sécrétion de la PTH en agissant au niveau de récepteurs ioniques notamment CaSR et par l'intermédiaire de la mobilisation des ions calcium intracellulaires (augmentation ou une diminution de la concentration de ces ions).

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I):



dans laquelle :

- Y représente l'atome d'oxygène ou de soufre,  
Z représente le radical divalent C=CH<sub>2</sub>, CH-CH<sub>3</sub> ou CH<sub>2</sub>,  
R1 représente un atome d'hydrogène, un radical morpholinyle éventuellement substitué ou un radical diaminé de formule :

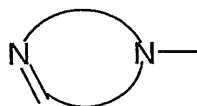


qui représente :

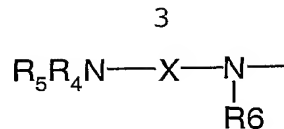
soit un radical saturé :



soit un radical insaturé :



soit le radical ;



- dans lesquels l'arc continu indique que les deux atomes
- 5 d'azote forment un radical monocyclique hétérocyclique saturé ou insaturé éventuellement substitué constitué au plus de 8 chaînons, les atomes d'azote pouvant être ou ne pas être consécutifs sur le cycle ainsi formé,
- X représente un radical carbonyle, alkylène ou alkénylène
- 10 linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre,
- R4, R5 et R6 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les groupements protecteurs de l'atome
- 15 d'azote, les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone, cycloalkyle renfermant au plus 6 chaînons, aryle et arylalkyle, tous ces radicaux alkyle, cycloalkyle, aryle et arylalkyle étant eux-mêmes éventuellement substitués,
- 20 R2 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux aryle ou hétéroaryle eux-mêmes éventuellement substitués et le radical -NR4R5 dans
- 25 lequel R4 et R5 identiques ou différents ont la signification indiquée ci-dessus,
- R3 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, cycloalkyle renfermant au plus 12 chaînons, aryle, hétéroaryle,
- 30 arylalkyle ou hétéroarylalkyle dans lesquels le radical alkyle est linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, tous ces radicaux étant éventuellement substitués, étant entendu que tous les radicaux hétérocyclique, morpholinyle, cycloalkyle, alkyle, aryle, hétéroaryle,
- 35 arylalkyle et hétéroarylalkyle indiqués ci-dessus comme étant éventuellement substitués, sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, phényle,



phénoxy , trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, les radicaux alkyle, alkényle, alkylthio ou alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone, les radicaux -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub>, -

5 COOR<sub>4</sub> et -CONHR<sub>4</sub> dans lesquels R<sub>4</sub> a la signification indiquée ci-dessus et les radicaux à fonction acide et isostères d'acide,

tous les radicaux aryle et arylalkyle étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol formé sur

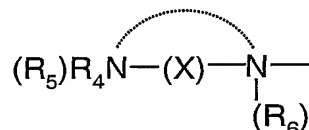
10 deux atomes de carbone consécutifs du radical aryle considéré,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides miné-

15 raux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit, R<sub>1</sub> représente donc soit un atome d'hydrogène, soit un radical morpholinyle éventuellement substitué soit le radical diaminé

20 de formule



25

Dans le radical diaminé ci-dessus :

soit les deux atomes d'azote représentés forment ensemble un cycle saturé et R<sub>1</sub> est alors défini par le substituant R<sub>4</sub> et les deux atomes d'azote N, N comme suit :

30



soit les deux atomes d'azote représentés forment ensemble un

35 cycle insaturé dans lequel l'atome d'azote impliqué dans une liaison insaturé ne comporte plus de radical R<sub>4</sub>: R<sub>1</sub> est alors défini par un cycle insaturé comportant les deux atomes d'azote N, N comme suit :

5



5 soit les deux atomes d'azote représentés ne forment pas ensemble un cycle et R1 est alors défini par les substituants R4, R5, R6 et X comme suit :



les définitions des substituants R4, R5, R6 et X étant données ci-dessus.

15 Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :  
 - le terme radical monocyclique hétérocyclique saturé ou insaturé constitué au plus 8 chaînons désigne donc un radical renfermant au moins deux atomes d'azote mais renfermant éventuellement également un autre atome d'azote ou un ou  
 20 plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre: un tel radical hétérocyclique désigne ainsi un radical carbocyclique interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, les hétéroatomes de ces radicaux hétérocycliques peuvent être ainsi identiques ou  
 25 différents : à titre d'exemples non exhaustifs, on peut citer notamment le radical imidazolyle, pyrazolyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, furazannyle, imidazolidinyle, delta-2-imidazolinyle, pyrazolidinyle, delta-3-pyrazolinyle, pipérazinyle ou encore homopipérazinyle, tous ces radicaux  
 30 étant éventuellement substitués.

Notamment les radicaux pipérazinyle ou homopipérazinyle sont éventuellement substitués par un radical carboxy ou alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone. On peut noter que lorsque R1 représente un radical  
 35 monocyclique hétérocyclique insaturé tel que défini ci-dessus, R1 représente notamment un radical imidazolyle, pyrazolyle, delta-2-imidazolinyle ou encore delta-3-pyrazolinyle.

On peut noter que lorsque R1 représente un radical monocyclique hétérocyclique saturé tel que défini ci-dessus, R1 représente notamment un radical imidazolidinyle, pyrazolidinyle, pipérazinyle ou encore homopipérazinyle.

- 5 - le terme groupements protecteurs de l'atome d'azote désigne les groupements protecteurs classiques tels que notamment ceux décrits dans la référence : 'Protective groups in organic synthesis' de T. Greene (Ed John Wiley and Sons, inc) : on peut citer plus particulièrement le radical carboxy estérifié
- 10 notamment tertbutoxycarbonyl ou (BOC), le radical benzyle ou encore le radical phtalimido.
- le terme radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant 6 atomes de carbone désigne les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-
  - 15 butyle, pentyle, isopentyle, hexyle et isohexyle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,
  - le terme radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone désigne les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et
  - 20 tert-butyle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,
  - le terme alkylène linéaire ou ramifié renfermant 6 atomes de carbone désigne les radicaux méthylène, éthylène, propylène, isopropylène, butylène, isobutylène, sec-butylène,
  - 25 tert-butylène, pentylène, isopentylène, hexylène et isohexylène ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,
  - le terme radical alkénylène linéaire ou ramifié renfermant 6 atomes de carbone désigne par exemple les radicaux
  - 30 vinylène , 1-propénylène , allylène , buténylène , 3-méthyle-2-buténylène, 3-éthyle-2-buténylène ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,
  - le terme radical cycloalkyle désigne les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle et tout particulièrement les radicaux
  - 35 cyclopentyle, cyclohexyle et adamantyle,
  - le terme radical aryle désigne les radicaux insaturés, monocycliques ou constitués de cycles condensés, carbocycliques. Comme exemples de tel radical aryle, on peut

citer les radicaux phényle ou naphthyle

- le terme radical hétéroaryle désigne un cycle aromatique comportant un ou plusieurs atomes d'azote : un tel radical hétéroaryle peut être lié par un atome d'azote ou par un  
5 atome de carbone : à titre d'exemples non exhaustifs, on peut citer notamment les radicaux pyridyle, 2H-pyrrolyle, pyrrolyle, pyridinyle, furanyle, quinoléinyle, isoquinoléinyle, quinazolinyle, thiényle, benzothiényle, et également les radicaux imidazolyle, pyrazolyle, pyrazinyle,  
10 pyrimidinyle, pyridazinyle, delta-2-imidazolinyle ou encore delta-3-pyrazolinyle
- le terme radical arylalkyle désigne des radicaux dans lesquels le reste de radical aryle et le reste de radical alkyle sont choisis parmi les valeurs indiquées ci-dessus  
15 dans les définitions respectives de aryle et alkyle: on peut citer ainsi par exemple les radicaux benzyle, phénéthyle, phénylpropyle, phénylbutyle, phénylpentyle, phénylhexyle, naphthylméthyle, naphthyléthyle, naphthylpropyle, naphthylbutyle ou encore naphthylpentyle ainsi que leurs isomères de position  
20 linéaires ou ramifiés, étant entendu comme indiqué ci-dessus que ces radicaux sont éventuellement substitués sur le reste de radical aryle et/ou sur le reste de radical alkyle
- le terme atome d'halogène désigne l'atome de chlore, de fluor, de brome ou d'iode, et de préférence l'atome de chlore  
25 ou de brome
- le terme radical alkényle linéaire ou ramifié renfermant 4 atomes de carbone désigne notamment les radicaux vinyle, 1-propényle, allyle, butényle, 3-méthyle-2-butényle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,
- 30 - le terme radical alkylthio linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone désigne des radicaux tels que notamment les radicaux méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, sec-butylthio, tert-butylthio ainsi que leurs isomères de position linéaires ou  
35 ramifiés
- le terme radical alcoxy linéaire ou ramifié désigne les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi

que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,  
- les radicaux -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, NHR<sub>4</sub>, COR<sub>4</sub>, COOR<sub>4</sub> et CONHR<sub>4</sub> désigne  
notamment les radicaux N(alk)(alk), NH(alk), NH<sub>2</sub>, COalk,  
COOalk, COOH, --C(O)-NH<sub>2</sub> et -C(O)-NH(alk) dans lesquels alk  
5 désigne un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de  
préférence au plus 4 atomes de carbone et désigne également  
ces mêmes radicaux dans lesquels le radical alkyle est  
remplacé par un radical phényle, ces radicaux alkyle et  
phényle éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus  
10 - le terme fonction acide ou isostère d'acide désigne le  
radical carboxy libre, salifié ou estérifié, le radical  
tétrazolyle libre ou salifié, ou les radicaux suivants:  
-SO<sub>3</sub>H, -PO(OH)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-NH-V, -NH-SO<sub>2</sub>-NH-CO-V,  
-NH-CO-V, -NH-CO-NH-V, -NH-CO-NH-SO<sub>2</sub>-V, -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>,  
15 -SO<sub>2</sub>-NH-CO-V, -SO<sub>2</sub>-NH-CO-NH-V, -CO-NH-V, -CO-NH-OH,  
-CO-NH-SO<sub>2</sub>-V

dans lesquels V représente un radical alkyle ou alkényle,  
linéaire ou ramifié, renfermant au plus 6 atomes de  
carbone ou un radical phényle, ces radicaux alkyle, alkényle  
20 et phényle que représente V étant éventuellement substitués  
par les substituants indiqués ci-dessus pour les radicaux  
alkyle et phényle des produits de formule (I).

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I)  
peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements  
25 divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut  
citer, par exemple :

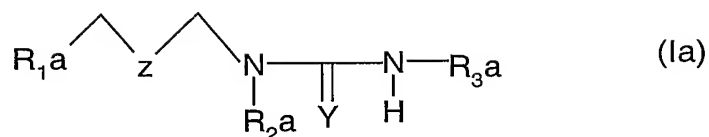
- parmi les composés de salification, des bases minérales  
telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potas-  
sium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou  
30 des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine,  
la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la tri-  
éthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxy-  
méthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la pico-  
line, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la  
35 procaïne, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthyl-  
glucamine,  
- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle  
pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exem-

ple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxyméthyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques. On peut rappeler que la stéréoisomérisation peut être définie dans son sens large comme l'isomérisation de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale, et les différentes conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérisation, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérisation géométrique ou isomérisation cis-trans. Le terme stéréoisomères est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Ia):

10



5

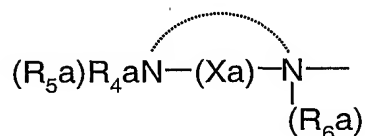
dans laquelle:

Y représente l'atome d'oxygène ou de soufre,

Z représente le radical divalent C=CH<sub>2</sub>, CH-CH<sub>3</sub> ou CH<sub>2</sub>,

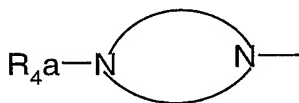
R<sub>1a</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical morpholinyle

10 éventuellement substitué ou un radical diaminé de formule :



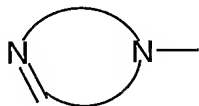
15

qui représente soit un radical saturé :



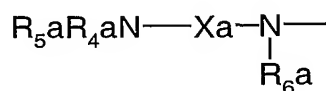
20

soit un radical insaturé :



25

soit le radical :



30

35 dans lesquels l'arc continu indique que les deux atomes d'azote forment un radical hétérocyclique choisi parmi les radicaux imidazolyle, pyrazolyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, furazannyle, imidazolidinyle, delta-2-imidazolinyle, pyrazolidinyle, delta-3-pyrazolinyle,

pipérazinyle ou encore homopipérazinyle, ces radicaux hétérocycliques étant éventuellement substitués par un radical carboxy libre ou estérifié, phényle, alkyle ou phénylalkyle dans lesquels le radical alkyle est linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, Xa représente un radical carbonyle, alkylène ou alkénylène linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

10 R4a, R5a et R6a identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les groupements protecteurs de l'atome d'azote, les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone, cycloalkyle renfermant au plus 6 chaînons, phényle et phénylalkyle, ces radicaux alkyle,

15 cycloalkyle, phényle et phénylalkyle étant eux-mêmes éventuellement substitués, R2a représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou

20 différents choisis parmi le radical phényle éventuellement substitué et le radical -NR4aR5a dans lequel R4a et R5a identiques ou différents ont la signification indiquée ci-dessus,

R3a représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, cycloalkyle renfermant 5 ou 6 chaînons, adamantyle, pyridinyle, quinoléinyle, phényle ou phénylalkyle dans lesquels le radical alkyle est linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, tous ces radicaux étant éventuellement

30 substitués, étant entendu que tous les radicaux cycloalkyle, alkyle, phényle et phénylalkyle indiqués ci-dessus comme étant éventuellement substitués, sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis

35 parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, phényle, phénoxy, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, les radicaux alkyle, alkényle, alkylthio ou alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone



12

et le radical -NR<sub>4a</sub>R<sub>5a</sub> dans lequel R<sub>4a</sub> et R<sub>5a</sub> identiques ou différents ont la signification indiquée ci-dessus, tous les radicaux phényle et phénylalkyle étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol formé sur

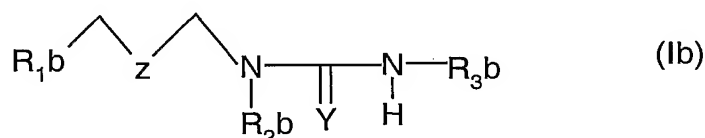
5 deux atomes de carbone consécutifs du radical phényle considéré,

lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques

10 desdits produits de formule (Ia).

La présente invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Ib) :

15



20

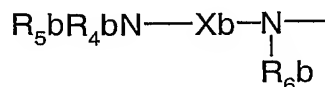
dans laquelle :

Y représente l'atome d'oxygène ou de soufre,

Z représente le radical divalent C=CH<sub>2</sub> CH, -CH<sub>3</sub> ou CH<sub>2</sub>,

25 R<sub>1b</sub> est tel que ou bien R<sub>1b</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical pipérazinyle ou homopipérazinyle éventuellement substitués par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical carboxy libre ou estérifié,

30 ou bien R<sub>1b</sub> représente le radical



35

dans lequel Xb représente un radical carbonyle ou alkylène linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, R<sub>4b</sub>, R<sub>5b</sub> et R<sub>6b</sub> identiques ou différents sont choisis parmi

l'atome d'hydrogène ; le radical carboxy estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone; les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone ; les radicaux

5 cycloalkyle renfermant au plus 6 chaînons ; phényle ; benzyle et phénéthyle ; tous ces radicaux alkyle, cycloalkyle, phényle, benzyle et phénéthyle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux

10 hydroxyle, phényle, phénoxy , trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, les radicaux alkyle, alkényle, alkylthio ou alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et le radical -NH<sub>2</sub> dans lequel les atomes d'hydrogène sont éventuellement

15 substitués par un ou deux radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone, R<sub>2b</sub> représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou

20 différents choisis parmi le radical phényle éventuellement substitué et le radical -NH<sub>2</sub> dans lequel l'un ou les deux atomes d'hydrogène sont éventuellement substitués par un ou deux substituants identiques ou différents choisis parmi les radicaux alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4

25 atomes de carbone et phényle lui-même éventuellement substitué, tous ces radicaux phényle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, phényle, phénoxy , trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié et les

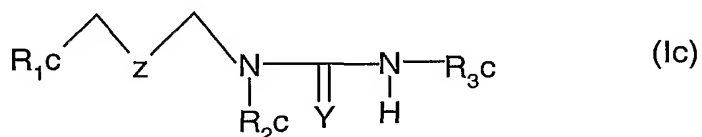
30 radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone,

R<sub>3b</sub> représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, cyclohexyle, cyclopentyle, adamantyle, phényle ou phénylalkyle dans

35 lesquels le radical alkyle est linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone et le radical phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène,

les radicaux hydroxyle, phényle, phénoxy, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, les radicaux alkyle, alkényle, alkylthio et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et le radical -NH<sub>2</sub> dans lequel les atomes d'hydrogène sont éventuellement substitués par un ou deux radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone, tous les radicaux phényle, benzyle et phénéthyle étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol formé sur deux atomes de carbone consécutifs du radical phényle considéré, lesdits produits de formule (Ib) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ib).

La présente invention a encore plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Ic):



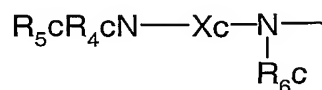
dans laquelle :

Y représente l'atome d'oxygène,

Z représente le radical divalent C=CH<sub>2</sub> ou CH-CH<sub>3</sub>,

R<sub>1</sub>c est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux pipérazinyle et homopipérazinyle liés par un atome d'azote et éventuellement substitués sur leur second atome d'azote par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical carboxy libre ou estérifié (-COOtBu)),

ou bien R<sub>1</sub>c représente le radical



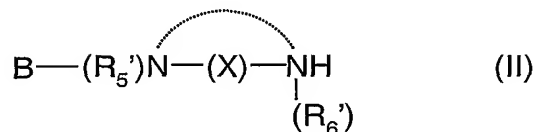
dans lequel Xc représente un radical carbonyle ou alkylène linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, R4c, R5c et R6c identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; le radical carboxy estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone; le radical cyclohexyle éventuellement substitué par un radical NH2 dans lequel les atomes d'hydrogène sont éventuellement substitués par un ou deux radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone; les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone ; les radicaux phényle ; benzyle et phénéthyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, phényle, phénoxy , trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, les radicaux alkyle, alkényle, alkylthio et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et le radical dioxol formé sur deux atomes de carbone consécutifs du radical phényle considéré,

R2c représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou deux radicaux choisis parmi les radicaux phényle et NH2, les radicaux phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un radical phényle, alkyle ou alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et le radical -NH2 étant éventuellement substitué sur l'un ou les deux atomes d'hydrogène par un ou deux radicaux choisis parmi alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone et phényle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,

R3c représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, cyclohexyle, adamantyle, phényle ou phénylalkyle dans lesquels le radical alkyle renferme au plus 2 atomes de carbone et le radical phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes

d'halogène, le radical hydroxyle, phényle, phénoxy ,  
 trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié,  
 les radicaux alkyle, alkényle, alkylthio ou alcoxy linéaires  
 ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et le  
 5 radical dioxol formé sur deux atomes de carbone consécutifs  
 du radical phényle considéré,  
 lesdits produits de formule (Ic) étant sous toutes les formes  
 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-  
 isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides miné-  
 10 raux et organiques ou avec les bases minérales et organiques  
 desdits produits de formule (Ic).  
 La présente invention a tout particulièrement pour objet les  
 produits de formule (I) telle que définie ci-dessus,  
 répondant aux formules des produits des exemples 4 à 8, 23 à  
 15 82 et 97 à 106 décrits ci-après dans la partie expérimentale.  
 La présente invention a encore pour objet le procédé de  
 préparation des produits de formule (I), telle que définie  
 ci-dessus, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de  
 formule (II) :

20



25

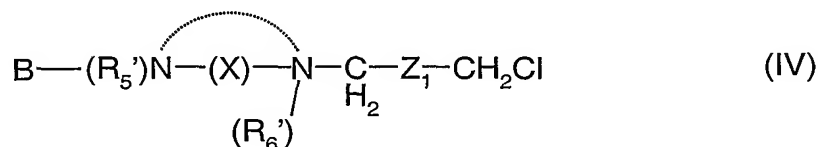
dans laquelle B représente soit R4' qui a la signification  
 indiquée ci-dessus pour R4 dans laquelle les éventuelles  
 fonctions réactives sont éventuellement protégées par des  
 groupements protecteurs soit RL qui représente un reste de  
 30 résine liée par l'intermédiaire d'un linker, par exemple via  
 une liaison carbamate, X, R5' et R6' ont les significations  
 indiquées ci-dessus respectivement pour X, R5 et R6, dans  
 lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éven-  
 tuellement protégées par des groupements protecteurs,  
 35 à une réaction avec un composé de formule (III) :



17

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et Z1  
représente le radical divalent C=CH2 ou CH2,  
pour obtenir le produit de formule (IV) :

5



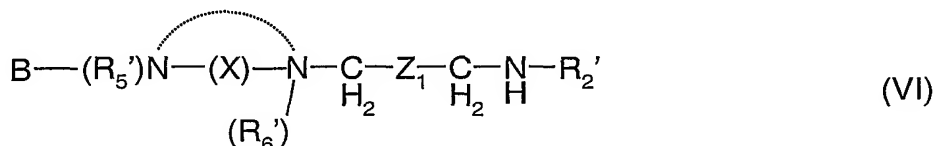
dans laquelle B, X, Z1, R5' et R6' ont les significations  
10 indiquées ci-dessus,  
produit de formule (IV) que l'on soumet à une réaction avec  
un composé de formule (V) :



15

dans laquelle R2' a la signification indiquée ci-dessus pour  
R2, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont  
éventuellement protégées par des groupements protecteurs,  
pour obtenir un produit de formule (VI) :

20



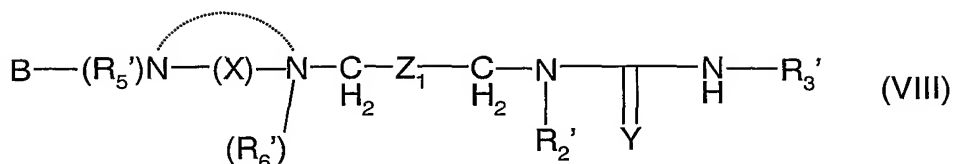
25

dans laquelle B, X, Z1, R2', R5' et R6' ont les  
significations indiquées ci-dessus,  
que l'on soumet à une réaction avec un composé de formule  
(VII) :

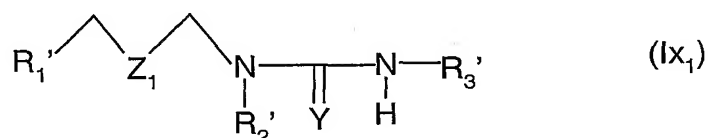
30



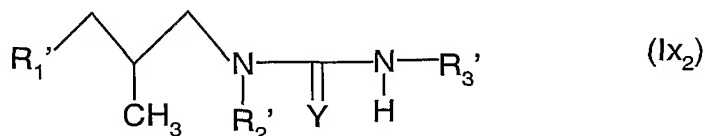
dans laquelle R3' a la signification indiquée ci-dessus pour  
R3, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont  
35 éventuellement protégées par des groupements protecteurs et Y  
représente l'atome d'oxygène ou de soufre,  
pour obtenir un produit de formule (VIII) :



dans laquelle B, X, Y, Z1, R2', R3', R5' et R6' ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (VIII) qui lorsque B représente R4' constitue un produit de formule (Ix1) :

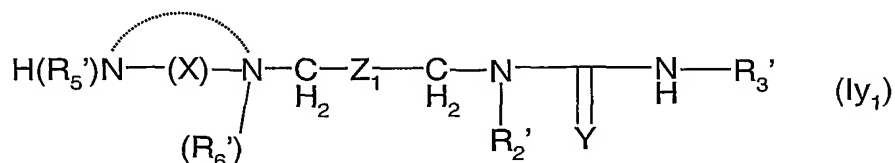


15 dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus pour  
R1, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont  
éventuellement protégées par des groupements protecteurs et  
R2', R3', Y et Z1 ont les significations indiquées ci-dessus,  
20 produit de formule (Ix1) que lorsque Z1 représente C=CH<sub>2</sub>,  
l'on peut transformer en produit de formule (Ix2) :



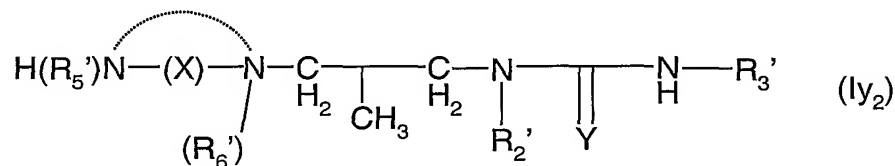
dans laquelle R1', R2', R3' et Y, ont les significations indiquées ci-dessus,

30 produit de formule (VIII) qui lorsque B représente un reste de résine RL tel que défini ci-dessus, l'on peut soumettre à une réaction de coupure pour obtenir un produit de formule (Iy1) :



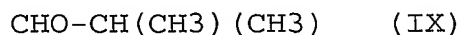
dans laquelle X, Y, Z1, R2', R3', R5' et R6' ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (Iy1) que lorsque Z1 représente C=CH2, l'on peut transformer en produit de formule (Iy2) :

5



dans laquelle X, Y, R2', R3', R5' et R6' ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (V) tel que défini ci-dessus que l'on peut également faire réagir avec l'aldéhyde de formule (IX) :

15



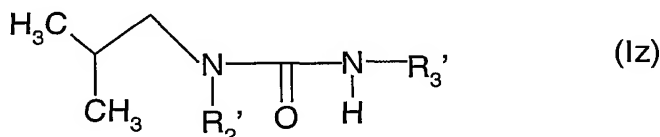
pour obtenir un produit de formule (X) :

20



dans laquelle R2' a la signification indiquée ci-dessus,  
produit de formule (X) que l'on fait réagir avec le produit  
de formule (VII) tel que défini ci-dessus pour obtenir le  
produit de formule (Iz) :

25



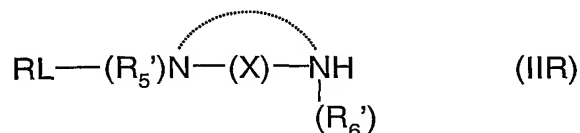
dans laquelle R2' et R3' ont les significations indiquées ci-dessus,

produits de formules (VIII) sous la forme de (Ix1) et (Iy1) et produits de formules (Ix2), (Iy2) et (Iz) qui peuvent être des produits de formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :



- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
  - b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
  - c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
  - d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,
  - e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,
  - f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
  - g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
  - h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle ou encore une réaction de transformation de radical amine en carbamate ou urée ou encore une réaction de transformation d'une amine en sulfonamide ou carboxamide,
  - i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs qui peuvent porter les fonctions réactives protégées,
  - j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
  - k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
- lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

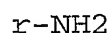
La présente invention a encore pour objet le procédé de préparation des produits de formule (IIR) répondant à la formule (II) telle que définie à la revendication 6 lorsque B représente RL :



dans laquelle RL représente un reste de résine liée par

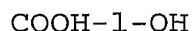
21

l'intermédiaire d'un linker, X, R5' et R6' ont les significations indiquées ci-dessus respectivement pour X, R5 et R6, dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,  
 5 caractérisé en ce que l'on soumet une résine r renfermant un groupement NH2 :



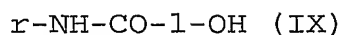
10

à une réaction avec un linker l possédant une fonction carboxy et un alcool benzylique :



15

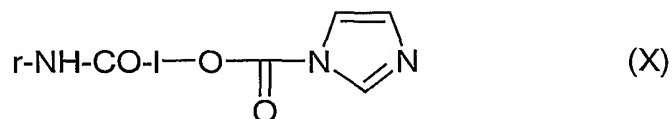
pour obtenir un produit de formule (IX) possédant un alcool benzylique libre :



20

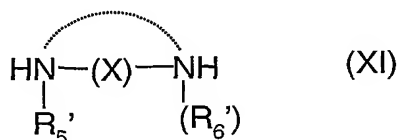
dans laquelle r et l ont les significations indiquées ci-dessus,  
 que l'on fait réagir avec le 1-1 carbonylimidazole pour obtenir le produit de formule (X) :

25



30 dans laquelle r et l ont les significations indiquées ci-dessus,  
 que l'on fait réagir avec une amine de formule (XI) :

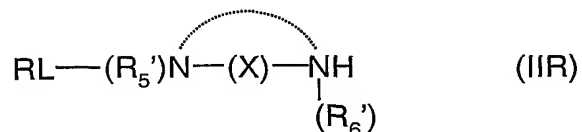
35



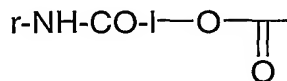
22

dans laquelle R5', X et R6' ont les significations indiquée ci-dessus,  
pour obtenir le produit de formule (IIR) :

5



10 dans laquelle RL représente le groupement



15

avec r et l tels que définis ci-dessus.

On peut noter que de telles réactions de transformation de substituants en d'autres substituants peuvent également être effectuées sur les produits de départ ainsi que sur les intermédiaires tels que définis ci-dessus avant de poursuivre la synthèse selon les réactions indiquées dans le procédé décrit ci-dessus.

20

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé décrit ci-dessus peut-être réalisé

25 comme suit.

Le procédé décrit ci-dessus montre que les produits de formule (I) de la présente demande peuvent être synthétisés dans les mêmes conditions selon deux types de synthèse, l'une en solution et l'autre sur phase solide, B représentant R4 telle que défini ci-dessus dans le cas de la synthèse en solution et B représentant une résine associée à un linker dans le cas où la synthèse est réalisée sur phase solide. La phase solide est ainsi constituée par une résine attachée à la molécule de départ de formule (II) par l'intermédiaire d'un linker.

35

La réaction du produit de formule (II) avec un produit de formule (III) pour donner un produit de formule (IV) peut être réalisée notamment en présence de DIEA

(diisopropyléthylamine) ou encore triéthylamine (TEA) dans un solvant tel que THF ou CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ou encore DMF.

Les produits de formule (IV) ainsi obtenus sont soumis à l'action du produit de formule (V) telle que définie ci-

5 dessus notamment dans le DMF pour donner un produit de formule (VI) telle que définie ci-dessus.

Les produits de formule (VI) sont soumis à l'action du produit de formule (VII) telle que définie ci-dessus

10 notamment dans du THF, DME, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ou encore DMF pour donner un produit de formule (VIII) telle que définie ci-dessus.

Dans le produit de formule (VIII) ainsi obtenu, B représente donc R<sub>4</sub> ou un reste de résine.

15 lorsque B représente R<sub>4</sub>, les produits de formule (VIII) représentent une partie des produits de formule (I) que l'on appelle (Ix<sub>1</sub>).

La réaction de transformation des produits de formule (Ix<sub>1</sub>) en produits de formule (Ix<sub>2</sub>) peut être réalisée notamment par hydrogénation catalytique de la double liaison par exemple avec du palladium sur charbon.

20 Lorsque B représente un reste de résine, les produits de formule (VIII) sont soumis à une réaction de coupure libérant de la résine les produits correspondants de formule (Iy<sub>1</sub>).

Une telle réaction de coupure est réalisée notamment par de l'acide trifluoroacétique dans le chlorure de méthylène.

25 La réaction de transformation des produits de formule (Iy<sub>1</sub>) en produits de formule (Iy<sub>2</sub>) peut être réalisée notamment par hydrogénation catalytique de la double liaison comme indiqué ci-dessus pour la transformation des produits de formule (Ix<sub>1</sub>) en produits de formule (Ix<sub>2</sub>).

30 La réaction de produit de formule (V) avec le produit de formule (IX) telles que définies ci-dessus pour obtenir un produit de formule (X) peut être réalisée par une réaction d'amination réductrice selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier notamment en utilisant comme réducteur du  
35 NaBH<sub>3</sub>CN.

On fait réagir les produits de formule (X) ainsi obtenus avec des produits de formule (VII) telle que définie ci-dessus notamment dans un solvant tel que notamment CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ou DMF

pour générer les produits de formule (Iz) qui constituent donc des produits de formule (I) dans lesquels R1 représente un atome d'hydrogène et Z représente -CH-CH<sub>3</sub>.

Selon les valeurs de B, R1', R2', R3', R5' et R6', les produits de formules (VIII), (Ix1), (Iy1), (Ix2), (Iy2) et (Iz) peuvent être ou ne pas être des produits de formule (I) : ainsi pour obtenir des produits de formule (I) ou pour les transformer en d'autres produits de formule (I), on peut soumettre les produits de formules (VIII), (Ix1), (Iy1), (Ix2), (Iy2) et (Iz) à une ou plusieurs des réactions a) à k) indiquées ci-dessus.

Ainsi les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle, acyle, carboxy libres ou encore amino et monoalkylamino qui peuvent être protégés par les groupements protecteurs appropriés.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de protection de fonctions réactives peut être citée :

- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydropyrannyle, benzyle ou acétyle,
- les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyle, trityle, benzyle, tert-butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, phtalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides,
- les groupements acyles tel que le groupement formyle peuvent être protégés par exemple sous forme de cétals ou de thiocétals cycliques ou non cycliques tels que le diméthyl ou diéthylcétal ou l'éthylène dioxycétal, ou le diéthylthiocétal ou l'éthylènedithiocétal,
- les fonctions acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secondaire par exemple dans du chlorure de méthylène en présence, par exemple, de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(diméthylamino-propyl) carbodiimide à la température ambiante :
- les fonctions acide peuvent être protégées par exemple sous

forme d'esters formés avec les esters facilement clivables tels que les esters benzyliques ou ter butyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

Des fonctions amine de composés définis ci-dessus, peuvent  
5 être si nécessaire protégées, comme indiqué ci-dessus, par exemple par un groupe tel que Boc ou CH<sub>2</sub>-phényle puis peuvent être libérées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier.

La réaction de saponification peut être réalisée selon  
10 les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, telles que par exemple dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol, le dioxane ou le diméthoxyéthane, en présence de soude ou de potasse.

Les réactions auxquelles les produits de formules (Ix1),  
15 (Ix2), (Iy1), (Iy2) et (Iz) telles que définies ci-dessus peuvent être soumis, si désiré ou si nécessaire, peuvent être réalisées, par exemple, comme indiqué ci-après.

a) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions  
20 d'estérification qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

b) Les éventuelles transformations de fonctions ester en fonction acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réalisées dans les conditions usuelles connues de  
25 l'homme du métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

c) Les éventuels groupements alkylthio des produits décrits  
30 ci-dessus peuvent être, si désiré, transformés en les fonctions sulfoxyde ou sulfone correspondantes dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par les peracides comme par exemple l'acide peracétique ou l'acide métachloroperbenzoïque ou encore par  
35 l'ozone, l'oxone, le périodate de sodium dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène ou le dioxanne à la température ambiante.

L'obtention de la fonction sulfoxyde peut être favorisée

par un mélange équimolaire du produit renfermant un groupement alkylthio et du réactif tel que notamment un peracide.

L'obtention de la fonction sulfone peut être favorisée par un mélange du produit renfermant un groupement alkylthio

5 avec un excès du réactif tel que notamment un peracide.

d) La réaction de transformation d'une fonction cétone en oxime peut être réalisée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier, telle que notamment une action en présence d'une hydroxylamine éventuellement O-substituée dans  
10 un alcool tel que par exemple l'éthanol, à température ambiante ou en chauffant.

e) Les éventuelles fonctions carboxy libre ou estérifié des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de  
15 métier : les éventuelles fonctions carboxy estérifié peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme du métier et notamment par de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofurane ou encore le dioxane ou l'éther éthylique.

20 Les éventuelles fonctions carboxy libre des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool notamment par de l'hydrure de bore.

f) Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré,  
25 transformées en fonction hydroxyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par exemple par du tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide bromhydrique ou chlorhy-  
30 drique dans de l'eau ou de l'acide trifluoro acétique au reflux.

g) Les éventuelles fonctions alcool des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction aldéhyde ou acide par oxydation dans les conditions usuelles  
35 connues de l'homme du métier telles que par exemple par action de l'oxyde de manganèse pour obtenir les aldéhydes ou du réactif de Jones pour accéder aux acides.

h) Les éventuelles fonctions nitrile des produits décrits ci-

dessus peuvent être, si désiré, transformées en tétrazolyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier. Il est entendu que les réactions décrites ci-dessus peuvent être effectuées comme indiqué ou encore, le cas échéant,

5 selon d'autres méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

La transformation d'une fonction amine en carbamate peut être réalisée par réaction d'un chloroformate en présence d'une base ou de tout autre intermédiaire obtenu par addition d'un  
10 alcool sur un réactif carbonyle tels que par exemple carbonyle diimidazole, phosgène, diphosgène, triphosgène.

La transformation d'une fonction amine en urée peut être réalisée par réaction d'un isocyanate dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ou DMF.

La transformation d'une fonction amine en sulfonamide peut  
15 être réalisée par réaction avec un chlorure de sulfonyle dans un solvant tel que le chlorure de méthylène ou le diméthylformamide.

La transformation d'une fonction amine en carboxamide peut être réalisée par réaction avec un acide carboxylique en  
20 présence d'un agent couplant comme par exemple DCC (dicyclohexylcarbodiimide ou d'autres agents couplant connus de l'homme du métier.

i) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les  
25 conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénation catalytique.

30 Le groupement phthalimido peut être éliminé par l'hydrazine.

On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.

j) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire  
35 l'objet de réactions de salification par exemple par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

k) Les éventuelles formes optiquement actives des produits



décrits ci-dessus peuvent être préparées par dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Des illustrations de telles réactions définies ci-dessus  
5 sont données dans la préparation des exemples décrits ci-après.

Les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec des acides ou des bases présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

10 Les produits de la présente invention peuvent ainsi agir au niveau de récepteur d'ions inorganiques et notamment calciques et ainsi moduler une ou plusieurs activités d'un récepteur d'ions inorganiques tel que notamment le récepteur calcium.

15 Ainsi des produits de la présente demande agissant au niveau de récepteurs calcium peuvent notamment être utilisés pour le traitement ou la prévention de maladies ou de troubles liés à un comportement physiologique anormal au niveau de récepteurs d'ions inorganiques et en particulier au niveau de récepteurs  
20 calcium tels que les récepteurs calcium membranaires capables de lier le calcium extracellulaire (Ca sensing récepteur CaSR).

Les produits de la présente invention tels que définis ci-dessus, sont des ligands allostériques du récepteur calcium.

25 Les produits de la présente invention peuvent ainsi posséder des effets similaires à ceux d'agonistes ou d'antagonistes vrais des récepteurs calcium.

Les produits de la présente invention peuvent ainsi être plus particulièrement doués de propriétés de régulation du  $\text{Ca}^{++}$   
30 extracellulaire, des taux sériques de la PTH et de la calcitonine.

Des produits de la présente invention peuvent plus particulièrement posséder des propriétés agonistes pour des récepteurs calcium et auront ainsi un effet calcimimétique.

35 Des produits de la présente invention à titre d'agonistes de récepteurs calcium pourraient ainsi notamment par un tel effet calcimimétique augmenter les effets du calcium extracellulaire sur un récepteur calcique.

Les produits de la présente invention pourraient ainsi notamment être utilisés pour participer à une diminution des taux sériques de l'hormone parathyroïde appelée PTH : ces produits pourraient à ce titre être utiles notamment pour le  
5 traitement de maladies telles que l'hypercalcémie et l'hyperparathyroïdie.

Des produits de la présente invention peuvent aussi présenter un caractère calcilytique: ainsi, certains produits de formule (I) telle que définie ci-dessus pourraient avoir des  
10 propriétés leur permettant de diminuer la résorption osseuse qui dépend directement de la fluctuation des taux circulants de PTH: ces produits pourraient être utiles notamment pour le traitement de maladies telles que l'ostéoporose ou la maladie de Paget.

15 Les produits de formule (I) de la présente invention peuvent également posséder des propriétés antimitotiques et anti-neurodégénératives.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a particulièrement pour objet à titre de  
20 médicaments, les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et  
25 organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

Les produits de la présente invention peuvent ainsi être utiles pour le traitement de maladies ou de troubles physiologiques nécessitant pour leurs traitements ou leurs  
30 préventions l'utilisation de produits calcimimétiques ou calcilytiques, modulateurs de l'effet du calcium sur les récepteurs d'ions inorganiques notamment de récepteurs calcium.

Ainsi certains produits calcilytiques de la présente  
35 invention pourraient être utiles pour le traitement thérapeutique ou prophylactique de maladies qui sont causées au moins en partie par une augmentation non désirée de la résorption osseuse.

Les maladies dont le traitement ou la prévention nécessitent l'emploi des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, sont notamment l'hypercalcémie, l'hypercalcémie humorale maligne, l'ostéoporose quelqu'en soit l'origine,,  
5 l'ostéopénie par exemple causée par les métastases osseuses ou induite par l'immobilisation, les désordres dentaires par exemple les maladies du périodonte, les parodontites, les érosions périarticulaires dans l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, la maladie de Paget, l'hypoparathyroïdisme,  
10 l'ostéosarcome ou la reconstruction de fractures.

Les produits de la présente invention peuvent ainsi être utiles pour le traitement ou la prévention de maladies ou de troubles tels que notamment :

- l'homéostasie minérale ou osseuse comme l'ostéosarcome, les  
15 maladies du périodonte, les fractures, l'ostéoarthrite, l'arthrite rhumatoïde,
- des maladies du système nerveux central, l'épilepsie, les démences, dépressions, états d'anxiété,
- des maladies neurodégénératives telles que la maladie  
20 d'Alzheimer,
- les maladies auto-immunes, les rejets de greffes,
- 'achalasia oesophageal',
- des maladies prolifératives comme les cancers, les tumeurs malignes,
- 25 - des inflammations, des allergies, certaines infections
- la douleur,
- les maladies cardiovasculaires, les resténoses, l'hypertension, les cardiomyopathies, la maladie de Raynaud.

Les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus  
30 peuvent tout particulièrement être utilisés dans le traitement de maladies nécessitant un contrôle des niveaux plasmatiques de l'hormone PTH.

Les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus peuvent ainsi tout particulièrement être utilisés dans le  
35 traitement de l'hypercalcémie ou l'hyperparathyroïdisme.

De tels produits seront utiles tout particulièrement pour le traitement ou la prévention de l'hyperparathyroïdisme

Certains médicaments, objet de l'invention, pourraient encore

trouver, comme antimitotiques, leur emploi dans la chimiothérapie des cancers ou dans le traitement de maladies de l'os ou comme antineurodégénératifs, dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ou dans le traitement de l'apoptose  
5 neuronale.

L'invention a plus particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I) répondant à la formule (Ic) telle que définie ci-dessus.

L'invention a tout particulièrement pour objet, à titre de  
10 médicaments, les produits décrits comme exemples illustrant la présente invention dans la partie expérimentale ci-après. L'invention a encore plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant aux produits des exemples 4 à 8,  
15 23 à 82 et 97 à 106 décrits ci-après dans la partie expérimentale.

Les produits de formule (I) ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être administrés aux animaux, de préférence aux mammifères et en particulier aux  
20 êtres humains comme médicaments à titre thérapeutique ou prophylactique.

Ils peuvent être administrés tels quels ou en mélange avec un ou plusieurs autres composés de formule (I) ou encore sous la forme d'une composition pharmaceutique qui renferme à titre  
25 de composé actif une dose efficace d'au moins un produit de formule (I) et/ou ses sels pharmaceutiquement acceptables ainsi que des excipients et/ou additifs courants et pharmaceutiquement inertes.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées  
30 par voie buccale, par voie entérale ou parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Les médicaments peuvent donc être administrés oralement, par  
35 exemple sous forme de pilule, de comprimés, de comprimés enrobés, de pelliculés, de granules, de gélules et capsules molles, de solutions, de sirops, d'émulsion, de suspension ou de mélange d'aérosol.

L'administration peut cependant être effectuée par voie rectale, par exemple sous forme de suppositoire ou par voie parentérale, par exemple sous forme de solutions injectables ou d'infusions, de microcapsules ou d'implants, par voie  
5 percutanée, par exemple sous la forme de pommade, de solutions, de pigments ou de colorants, par voie transdermique (patches) ou par d'autres voies telles que sous la forme d'aérosol ou de spray nasal.

Les médicaments selon la présente invention peuvent donc être  
10 mis sous forme de compositions pharmaceutiques renfermant un ou plusieurs des produits de formule (I) telle que définis ci-dessus.

De telles compositions pharmaceutiques peuvent donc constituer la forme sous laquelle les produits de formule (I)  
15 telle que définie ci-dessus sont utilisés dans leur application thérapeutique.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont préparées selon des méthodes usuelles, des excipients organiques ou inorganiques, pharmaceutiquement inertes étant  
20 ajoutés aux composés de formule (I) et/ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Ces compositions peuvent donc être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les compri-  
25 més simples ou dragéifiés, les pilules, les tablettes, les gélules, les gouttes, les granulés, les préparations injectables, les pommades, les crèmes ou les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles.

Pour la production de pilule, de comprimés, de comprimés  
30 enrobés et de capsule en gélatine dure, il est possible d'utiliser par exemple, du lactose, de l'amidon de maïs ou ses dérivés, du talc, de l'acide stéarique ou ses sels, etc.. Les supports convenables pour des capsules en gélatine molle ou pour les suppositoires sont par exemple les graisses, les  
35 cires les polyols semi-solides ou liquides, les huiles naturelles ou modifiées etc. Les véhicules appropriés pour la préparation de solutions, par exemple les solutions injectables, les émulsions ou les sirops sont par exemple l'eau, les

alcools, le glycérol, les polyols, le sucrose, les sucres invertis, le glucose, les huiles végétales, etc. Les supports convenables pour les microcapsules ou les implants sont par exemple les copolymères d'acide glyoxilique et d'acide lactique. Les préparations pharmaceutiques contiennent normalement de 0,5% à 90% en poids de produits de formule (I) et/ou leurs sels physiologiquement acceptables. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

En plus des principes actifs et des excipients, les compositions pharmaceutiques peuvent contenir des additifs tels que par exemple des diluants, des désintégrants, des liants, des lubrifiants, des agents mouillant, des stabilisants, des émulsifiants, des préservateurs, des agents sucrant, des colorants des agents de flaveurs ou des aromatisants, des épaississants, des agents tampons, et aussi des solvants ou des solubilisants ou des agents pour obtenir un effet retard et également des sels pour modifier la pression osmotique, des agents d'enrobage ou des antioxydants. Elles peuvent également contenir deux ou plusieurs produits de formule (I) et/ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables tels que définis ci-dessus. En outre, en plus d'au moins un ou plusieurs produits de formule (I) et/ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, ils peuvent contenir au moins un ou plusieurs autres principes actifs utilisables à titre thérapeutique ou prophylactique. De telles compositions pharmaceutiques renferment à titre de composé actif une dose efficace d'au moins un produit de formule (I) et/ou ses sels pharmaceutiquement acceptables ainsi qu'un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs additifs usuels.

La présente invention s'étend ainsi aux compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

Lorsqu'on utilise les produits de formule (I), les doses  
5 peuvent varier à l'intérieur de limites larges et doivent être fixées en fonction de la personne à traiter. Ceci dépend par exemple du composé employé ou de la nature et de la sévérité de la maladie à traiter et si on se trouve dans des conditions graves ou chronique ou si on met en oeuvre un  
10 traitement prophylactique.

Les compositions pharmaceutiques renferment normalement de 0,2 à 500mg, et de préférence de 1 à 200 mg de composé de formule (I) et/ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Dans le cas d'une administration par voie orale, la dose  
15 quotidienne varie en général de 0,01 à 100mg/kg et de préférence de 0,1 à 50 mg/kg, en particulier de 0,1 à 5 mg/kg. Par exemple pour un adulte de 75kg on pourra envisager une dose quotidienne variant de 0,3 à 0,5 mg/kg.

Dans le cas d'une administration par voie intraveineuse, la  
20 dose quotidienne varie approximativement de 0,01 à 100 mg/kg et de préférence de 0,05 à 10 mg/kg.

La dose quotidienne peut être divisée, en particulier dans le cas de l'administration de grande quantité de principe actif, en plusieurs, par exemple 2,3 ou 4 parts. Le cas échéant, en  
25 fonction du comportement individuel, il peut être nécessaire d'administrer les différentes doses de manière croissante ou décroissante. Mise à part l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus comme médicaments, on peut également envisager leur utilisation comme véhicule ou  
30 support de composés actifs afin de transporter ces composés actifs de manière spécifique vers un site d'action (Drug targeting, voir Targeted Drug Delivery, R.C. Juliano, Handbook of Experimental Pharmacology, Vol 100, Ed. Born, G.V.R. et al , Springer Verlag). Les composés actifs qui  
35 peuvent être transportés sont en particulier ceux utilisés pour le traitement ou la prévention des maladies citées plus haut.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention

renfermant ainsi des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 5 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent ainsi notamment être utilisées pour le traitement ou à la prévention de maladies nécessitant l'administration de produits agonistes ou antagonistes de récepteurs d'ions inorganiques tels que notamment les récepteurs calcium.

La présente invention a ainsi notamment pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés au traitement ou à la prévention de maladies ou de troubles liés à un comportement physiologique anormal au niveau de récepteurs d'ions inorganiques et en particulier au niveau de récepteurs calcium.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent ainsi être utilisées comme médicaments pour les applications thérapeutiques indiquées ci-dessus.

La présente invention a particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés au traitement ou à la prévention de maladies du métabolisme osseux, de maladies cardiovasculaires, de cancers, de maladies neurodégénératives, de maladies du système immunitaire, de maladies infectieuses, inflammatoires, de maladies autoimmunes, de l'hypercalcémie ou l'hyperparathyroïdisme.

La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies du métabolisme osseux, de cancers, d'affections neurodégénératives, de l'hypercalcémie ou l'hyperparathyroïdisme.

La présente invention a tout particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 5 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de



médicaments destinés à la prévention ou au traitement de l'hypercalcémie ou l'hyperparathyroïdisme

La présente invention a notamment pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus et/ou  
5 de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies du métabolisme osseux et tout particulièrement la prévention ou le traitement de l'ostéoporose.

- 10 Dans le procédé de préparation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, les produits de départ de formules (II), (III), (V), (VII) et (XI) telles que définies ci-dessus peuvent être connus et obtenus commercialement ou  
15 l'homme du métier.

On peut encore notamment préparer certains produits de départ à partir de produits commerciaux par exemple en les soumettant à une ou plusieurs des réactions décrites ci-dessus en a) à k), réalisées dans les conditions également  
20 décrites ci-dessus.

Des exemples de composés de formule (XI) appelés 1x sont décrits dans le figure 1 ci-dessous.

Des exemples de composés de formule (V) appelés 2x sont décrits dans le figure 2 ci-dessous.

- 25 Des exemples de composés de formule (VII) appelés 3x sont décrits dans le figure 3 ci-dessous.

Dans les composés 1x, 2x et 3x indiqués ci-dessus, la variable x représente les lettres de l'alphabet a, b, c, etc, chaque chiffre et lettre associée correspondant à un composé  
30 précis décrit dans les figures 1, 2 et 3 décrits ci-après.

La figure 1 décrit 14 composés de formule (XI) : 1a à 1n.

La figure 2 décrit 7 composés de formule (V) : 2a à 2g.

La figure 3 décrit 19 composés de formule (VII) : 3a à 3s.

- Les produits de départ de formule (II) dans lesquels B  
35 représente RL sont utilisés pour le procédé sur phase solide et peuvent être préparés comme indiqué ci-dessus.

La résine r-NH<sub>2</sub> peut être notamment une résine polystyrène avec un résidu NH<sub>2</sub> ou encore une résine TentaGel avec un

résidu NH<sub>2</sub> ou encore tout autre type de résine connue de l'homme du métier permettant d'accrocher directement ou via un linker l'amine R<sub>1</sub> telle que définie ci-dessus.

Le linker 1 peut être par exemple le HMPB ou acide 4-

5 hydroxyméthyl-3-méthoxyphenoxybutyrique ou d'autres linkers connus de l'homme du métier.

Les produits de départ de formule (II) dans lesquels B représente R<sub>4</sub>' tel que défini ci-dessus sont commerciaux ou peuvent être préparés selon les méthodes usuelles de l'homme  
10 du métier.

Comme produits de formule (II) dans lesquels B représente R<sub>4</sub>' tel que défini ci-dessus, on peut citer notamment les N-boc pipérazine et N-boc-homopipérazine.

Le produit de départ de formule (IX) ou isobutyraldéhyde est  
15 connu et commercialisé.

Dans le produit de départ de formule (III), Hal représente un atome d'halogène choisi parmi chlore, brome ou iode.

Parmi les produits de départ commerciaux de formules (III), (V), (VII) et (XI), on peut citer par exemple :

- 20 - comme produits de formule (III) : le 3-chloro-2-chlorométhyl-1 propène, le 3-chloro-2-chlorométhyl-1 propane, le 1,3 dichloropropane, le 1,3 dibromopropane ou encore le 1,3 diiodopropane.
- comme produits de formule (XI) : la pipérazine,  
25 l'homopipérazine, 1,2 diaminocyclohexane, N,N-diméthyl-1,3 éthanediamine, N,N-diméthyl-1,3 propanediamine.
- comme produits de formule (V) : la 3,3 diphénylpropylamine, la 3,3 diphényléthylpropylamine ou la 3 phénylpropylamine.
- comme produits de formule (VII) : le 2 chloro-  
30 benzylisocyanate, le 3-méthoxyphénylisocyanate, le 4-méthoxyphénylisocyanate ou le 3-carbométhoxyphénylisocyanate.

La partie expérimentale ci-après donne des exemples de tels produits de départ.

35 Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Les produits en exemples dans la présente demande ont été préparés soit, pour les exemples 1 à 23 et 74 à 130, selon le

procédé de synthèse en phase solide à partir du produit de départ de formule (II) dans laquelle B représente RL tel que défini ci-dessus soit, pour les exemples 24 à 73, selon le procédé de synthèse en solution à partir du produit de départ  
5 de formule (II) dans laquelle B représente R4' tel que défini ci-dessus.

Dans les préparations décrites ci-après :

Les solvants et réactifs employés sont des produits commerciaux qui sont utilisés directement sauf indication  
10 contraire. Les solvants anhydres sont séchés sur tamis moléculaires 4Å.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques analytiques support verre recouvertes de gel de silice KIESELGEL® 60F<sub>254</sub> ou RP-18F<sub>254</sub> (MERCK) prêtes à  
15 l'emploi. Les composés sont révélés :

- par extinction de la fluorescence lors de l'exposition en lumière UV à 254nm.
- ou par vapeur d'iode.

Les chromatographies sur colonne de silice ont été effectuées  
20 avec du gel de silice KIESELGEL® 60 (granulométrie 0,063-0,200mm; MERCK). Les solvants d'élution sont spécifiés dans chaque mode opératoire.

Les spectres RMN ont été enregistrés en solution dans le deutérochloroforme (CDCl<sub>3</sub>) sauf spécification contraire, avec  
25 le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne, sur un appareil BRUKER AC-300 à aimant supraconducteur de 7,05T (le proton <sup>1</sup>H résonne à 300MHz et le carbone <sup>13</sup>C à 75MHz). Les déplacements chimiques (□) sont exprimés en ppm positivement par rapport au TMS, le solvant étant pris comme référence  
30 externe. Pour les spectres protons, ils sont suivis des abréviations suivantes: s, sl, d, dd, t, q, quint et m utilisées pour désigner respectivement des singulet, singulet élargi, doublet, doublet de doublet, triplet, quadruplet, quintuplet et multiplet ou massif.

35 Des résultats de RMN sont donnés ci-après avec la préparation de produits décrits en exemples.

Les spectres de masse MH<sup>+</sup> ont été enregistrés sur un appareil Autospec (Micromass) Platform II (Micromass) fonctionnant en

mode electrospray : la figure 4 ci-après donne un tableau de tels résultats analytiques MH<sup>+</sup> pour les produits des exemples 1 à 22, 74 à 82 et 99 à 130 dont la préparation est décrite ci-après

5 **I) Exemples 1 à 23 et 74 à 130 : synthèse sur phase solide**

Le procédé général de synthèse sur phase solide est décrit ci-après.

Stade 1 : TG-NH-HMPB-OH

On introduit 80 mg ( 0.1475 mmol ) de résine Aminométhyl polystyrene (origine Polymer Laboratories billes de taille 10 150-300µm) 1.84 mmol/g que l'on fait gonfler dans 2.7 ml de DMF puis on lave la résine par 3 fois 2 ml de DMF. On ajoute de nouveau 1 ml de DMF puis ajoute 1.23 ml de solution 0.45M préparée :

- 15 - HMPB 4-(4-hydroxyméthyl-3-méthoxy phénoxy)-butyric acid 0.84g  
- HOBT 1-hydroxy benzotriazole hydrate 0.52g  
- DMF diméthylformamide 8ml.

On agite 10 minutes puis introduit dans chaque réacteur 123 20 µl de DIC (diisopropylcarbodiimide).

On agite trois heures à température ambiante puis lave successivement par 5 fois 2 ml de DMF et 5 fois 2 ml de THF ( tétrahydrofuranne ).

Stade 2 : TG-NH-HMPB-O-CO-R1' : produit de formule (II))

25 (introduction de R1 avec le produit de formule (XI), cf figure 1)

On introduit dans chaque réacteur 1ml de THF (tétrahydrofuranne) puis 1.25 ml d'une solution 0.4 M de 1,1-carbonyldiimidazole dans le THF anhydre.

30 On agite 1H à température ambiante puis introduit de nouveau 1.25 ml d'une solution 0.4M de 1,1-carbonyldiimidazole dans le THF.

On agite 1H à température ambiante puis lave la résine 5 fois par 3 ml de THF anhydre.

35 On introduit 2.5 ml d'une solution de diamine 1.5 M du produit 1x de formule (XI) tel que défini dans la figure 1 ci-après dans la N-méthylpyrrolidinone. On agite 12H à 50°C puis lave la résine par 3 fois 2ml de chlorure de méthylène,

3 fois 2 ml de méthanol puis 6 fois 2 ml de diméthylsulfoxyde.

Stade 3 : produit de formule (IV)

On introduit dans chaque réacteur 1 ml de DMSO

- 5 (diméthylsulfoxyde) puis 1.48 ml d'une solution 1M de 3-chloro 2-chlorométhylpropène dans le DMSO .Après 10 minutes sous bullage d'azote, on introduit dans chaque réacteur 263 µl de N,N Diisopropyléthylamine. On agite 24H à température ambiante puis lave les résines par 3 fois 3 ml de DMF
- 10 (diméthylformamide) puis 4 fois 3ml de DMSO (diméthylsulfoxyde) .

Stade 4 : produit de formule (VI) (introduction de R2 avec le produit de formule (V) cf figure 2)

- On introduit 1 ml de DMSO (diméthylsulfoxyde) puis 1.48 mmol
- 15 d'une solution 1.4 M d'amine primaire 2x de formule (V) tel que défini dans la figure 2 ci-après dans le DMSO.On agite quarante heures à température ambiante puis lave la résine 6 fois par 3 ml de DMF (diméthylformamide).

Stade 5 : produit de formule (VIII) (introduction de R3 avec

- 20 le produit de formule (VII) cf figure 3)

- Dans chaque réacteur, on introduit 1ml de DMF (diméthylformamide) puis 1.3 mmol d'une solution 1M d'isocyanate 3x de formule (VII) tel que défini dans la figure 3 ci-après dans le DMF (diméthylformamide). On laisse sous agitation pendant
- 25 12H à température ambiante puis on lave 4 fois avec 3 fois 3 ml de DMF (diméthylformamide) puis 1ml de méthanol.

Stade 6 : produit de formule (Ix1)

- Dans chaque réacteur, on introduit 2 ml de chlorure de méthylène puis 0.5ml de TFA (trifluoroacétique acide). On
- 30 agite 1H à température ambiante puis filtre la solution chlorométhylénique que l'on amène à sec.

On purifie les produits sur cartouche de silice dans le mélange éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 90 / méthanol 10.

- Les exemples 1 à 23 et 74 à 130 qui suivent ont été préparés
- 35 selon les conditions décrites ci-dessus de synthèse sur phase solide en utilisant pour chacun de ces exemples :

- au stade 2, le composé 1x adéquat de formule (XI) pour l'introduction du substituant R1,

- au stade 4, le composé 2x adéquat de formule (V) pour l'introduction du substituant R2,  
au stade 5, le composé 3x adéquat de formule (VII) pour l'introduction du substituant R3,

- 5 les composés 1x, 2x et 3x indiqués ci-dessus étant respectivement décrits dans les figures 1, 2 et 3 décrits ci-après.

Les autres stades 1, 3, 6 et le cas échéant le stade 7 de synthèse des exemples 1 à 23 et 74 à 130 qui suivent sont  
10 tels que définis ci-dessus dans le procédé de synthèse général.

Afin de décrire la préparation des exemples 1 à 23 et 74 à 130, on indique ci-après pour chacun de ces exemples les composés de formules 1x, 2x et 3x tels que définis ci-dessus  
15 indiqués dans les figures 1, 2 et 3 ci-après, respectivement utilisés comme indiqué dans le procédé général ci-dessus.

**Exemple 1** : N-(3-méthoxyphényl)-N'-(4-phényl-2-butyl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-Urée

Composés 1a, 2a et 3a.

- 20 **Exemple 2** : 3-[[[(4-phényl-2-butyl)[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]amino]carbonyl]amino]-Benzoate de méthyle

Composés 1a, 2a et 3b.

- Exemple 3** : N'-(4-phényl-2-butyl)-N-(2-phényléthyl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-Urée  
25

Composés 1a, 2a et 3c.

**Exemple 4** : N'-(2,2-diphényléthyl)-N-(2-phényléthyl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-Urée

Composés 1a, 2b et 3c.

- 30 **Exemple 5** : N'-(2,2-diphényléthyl)-N-(4-méthoxyphényl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-Urée

Composés 1a, 2b et 3d.

**Exemple 6** : N'-(2,2-diphényléthyl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-N[2-(chlorophényl)méthyl]-Urée

- 35 Composés 1a, 2b et 3e.

**Exemple 7** : 3-[[[(2,2-diphényléthyl)[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-amino]carbonyl]amino]-Benzoate de méthyle

Composés 1a, 2b et 3b.

**Exemple 8** : N'-(2,2-diphényléthyl)-N-(3-méthoxyphényl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-Urée

Composés 1a, 2b et 3a.

5 **Exemple 9** : 3-[[[(1,1'-biphényl-3-yl)méthyl][2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-amino]carbonyl]amino]Benzoate de méthyle

Composés 1a, 2c et 3b.

10 **Exemple 10** : N'-[(1,1'-biphényl-3-yl)méthyl]-N-(3-méthoxyphényl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-Urée

Composés 1a, 2c et 3a.

**Exemple 11** : N-[(2-chlorophényl)méthyl]-N'-[(1,1'-biphényl-3-yl)méthyl]-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-urée

Composés 1a, 2c et 3e.

15 **Exemple 12** : N'-[(1,1'-biphényl-3-yl)méthyl]-N-(2-phényléthyl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-urée

Composés 1a, 2c et 3c.

**Exemple 13** : N-(3-méthoxyphényl)-N'-[[ (3-méthylphényl)-éthylamino]éthyl]-N'-[2 [(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-

20 urée

Composés 1a, 2d et 3a.

#### **Résultats analytiques :**

RMN (1H, DMSO)

1,09(t) 3H CH3-CH2-N

25 3,34(q) 2H CH3-CH2-N

2,21(s) 3H CH3-phényle

2,53(m) ; 3,05(m) 8H les N-CH2 du cycle

2,97(s1) 2H ; 4,01(s1) 2H N-CH2-C(=CH2)-CH2-N

5,06(s1) ; 5,12(s1) 2H N-CH2-C(=CH2)-CH2-N

30 3,72(s) 3H CH3-O-phényle

3,42(s1) 4H N-CH2-CH2-N

6,43(dl) Hb ou Hd

6,53 (dd) Hh

6,58 (s1) Ha

35 6,56(d) Hd ou Hb

7,04 (m) Hc

7,14(t) Hg

7,10 (dd) Hc

6,98 (ddd) Hf

8,50 (s1) 2H NH<sub>2</sub><sup>+</sup>

8,02 (s1) 1H NH-C=O

**Exemple 14** : 3-[[[2-[(3-méthylphényl)éthylamino]éthyl][2-  
5 [(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]amino]carbonyl]amino]-  
Benzoate de méthyle

Composés 1a, 2d et 3b.

**Résultats analytiques :**

RMN (1H, DMSO)

10 1,07 (t) 3H CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-N

3,35 (q1) 2H CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-N

2,20 (s) 3H CH<sub>3</sub>-phényle

2,56 (masq) ; 3,04 (s1) 8H les N-CH<sub>2</sub> du cycle

3,04 (s1) 2H ; 4,03 (s1) 2H N-CH<sub>2</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-N

15 5,06 (s1) ; 5,15 (s1) 2H N-CH<sub>2</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-N

3,85 (s) 3H CH<sub>3</sub>-O-C=O

3,42 (1) 4H N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N

6,42 (d) 1H Hd

6,57 (s1) 2H Ha ou Hb

20 7,04 (t1) Hc

7,40 (t) Hg

7,56 (d1) Hf

8,10 (dd) He

7,75 (d1) Hh

25 8,53 (s1) 1H NH-C=O

8,58 (s1) 2H NH<sub>2</sub><sup>+</sup>

**Exemple 15** : N-[(2-chlorophényl)méthyl]-N'-[2-[(3-méthyl-  
phényl)éthylamino]éthyl]-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-  
propen-1-yl]-Urée

30 Composés 1a, 2d et 3e.

**Exemple 16** : N'-[2-[(3-méthylphényl)éthylamino]éthyl]-N'-[2-  
[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-N-(2-phényléthyl)-  
Urée

Composés 1a, 2d et 3c.

35 **Exemple 17** : N'-[2-[(3-méthylphényl)éthylamino]éthyl]-N-(4-  
méthoxyphényl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-  
urée

Composés 1a, 2d et 3d.



**Exemple 18** : N'-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-N-(3-méthoxyphényl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-urée  
Composés 1a, 2e et 3a.

**Exemple 19** : 3-[[[2-(4-méthoxyphényl)éthyl][2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-amino]carbonyl]amino]-Benzoate de méthyle

Composés 1a, 2e et 3b.

**Exemple 20** : N'-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-N-(2-phényléthyl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-urée  
Composés 1a, 2e et 3c.

**Exemple 21** : N-[(2-chlorophényl)méthyl]-N'-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-urée  
Composés 1a, 2e et 3e.

**Exemple 22** : N-(4-méthoxyphényl)-N'-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-urée  
Composés 1a, 2e et 3d.

**Exemple 23** : N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N-(2-phényléthyl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-urée  
Composés 1b, 2f et 3a.

**Exemple 74** : 3-[[[propyl[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]amino]carbonyl]amino]-Benzoate de méthyle  
Composés 1a, 2g et 3b.

**Exemple 75** : N-propyl-N-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propényl]-N'-[(2-chlorophényl)méthyl]-Urée  
Composés 1a, 2g et 3r.

#### **Résultats analytiques :**

RMN (1H, DMSO)

0,84(t) 3H CH3-CH2-CH2-N  
1,52(m) 2H CH3-CH2-CH2-N  
3,15(m) 2H CH3-CH2-CH2-N  
2,97(s1) 2H ; 3,87(s1) 2H N-CH2-C(=CH2)-CH2-N  
5,00(s1); 5,08(s1) 2H N-CH2-C(=CH2)-CH2-N  
2,56(m); 3,07(m) 8H les N-CH2 du cycle  
4,33(d1) 2H phényle-CH2-NH  
6,65(t1) 1H phényle-CH2-NH  
8,48 (s1) 1H H mobile  
7,20 à 7,41(m) 5H phényle

**Exemple 76** : N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-[2-[(hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-N-(3-méthoxyphényl)-urée

Composés 1e, 2f et 3a.

5 **Exemple 77** : 3-[[[(3,3-diphényl-1-propyl)[2-[(hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-amino]carbonyl]-amino]-Benzoate de méthyle

Composés 1e, 2f et 3b.

10 **Exemple 78** : N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-[2-[(hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-N-(4-méthylphényl)-Urée

Composés 1e, 2f et 3g.

15 **Exemple 79** : Chlorhydrate de N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-[2-[(hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)méthyl]-2-propényl]-N-(4-méthoxyphényl)-Urée

Composés 1e, 2f et 3d.

**Exemple 80** : N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-[2-[(hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-N-[(2-chlorophényl)-méthyl]-Urée

20 Composés 1e, 2f et 3r.

**Exemple 81** : N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-[2-[(hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-N-(2-phényléthyl)-Urée

Composés 1e, 2f et 3c.

25 **Exemple 82** : N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-[2-[(hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-N-propyl-Urée

Composés 1e, 2f et 3s.

30 **Exemple 83** : cis)-N''-(2-aminocyclohexyl)-N-(3,3-diphényl-1-propyl)-N,N''-(2-méthylène-1,3-propanediyl)bis[N'-(3-méthoxyphényl)]-Urée

Composés 1f, 2f et 3a.

**Exemple 84** : (cis) 3,3'-[7-(2-aminocyclohexyl)-2,8-dioxo-3-(3,3-diphénylpropyl)-5-méthylène-1,3,7,9-tetraaza-1,9-nonane-diyl]bis Benzoate de méthyle

35 Composés 1g, 2f et 3b.

**Exemple 85** : (cis) N''-(2-aminocyclohexyl)-N-(3,3-diphényl-1-propyl)-N,N''-(2-méthylène-1,3-propanediyl)bis-[N'-(4-méthylphényl)]-Urée

Composés 1h, 2f et 3g.

**Exemple 86** : (cis)-N''-(2-aminocyclohexyl)-N-(3,3-diphényl-1-propyl)-N,N''-(2-méthylène-1,3-propanediyl)bis-[N'-(4-méthoxyphényl)]-Urée

5 Composés 1i, 2f et 3d.

**Exemple 87** : (cis)-N''-(2-aminocyclohexyl)-N-(3,3-diphényl-1-propyl)-N,N''-(2-méthylène-1,3-propanediyl)bis-[N'-(2-chlorophényl)]-Urée

Composés 1j, 2f et 3e.

10 **Exemple 88** : (cis)-N''-(2-aminocyclohexyl)-N-(3,3-diphényl-1-propyl)-N,N''-(2-méthylène-1,3-propanediyl)bis-[N'-(2-phényléthyl)]-Urée

Composés 1k, 2f et 3c.

15 **Exemple 89** : (cis)-N''-(2-aminocyclohexyl)-N-(3,3-diphényl-1-propyl)-N,N''-(2-méthylène-1,3-propanediyl)bis-[N'-propyl]-Urée

Composés 1l, 2f et 3s.

20 **Exemple 90** : (trans)-N''-(2-aminocyclohexyl)-N-(3,3-diphényl-1-propyl)-N,N''-(2-méthylène-1,3-propanediyl)bis-[N'-(3-méthoxyphényl)]-Urée

Composés 1f, 2f et 3a.

**Exemple 91** : (trans) 3,3'-[7-(2-aminocyclohexyl)-2,8-dioxo-3-(3,3-diphénylpropyl)-5-méthylène-1,3,7,9-tetraaza-1,9-nona-nediyl] bis Benzoate de méthyle

25 Composés 1g, 2f et 3b.

**Exemple 92** : (trans)-N''-(2-aminocyclohexyl)-N-(3,3-diphényl-1-propyl)-N,N''-(2-méthylène-1,3-propanediyl)bis-[N'-(4-méthylphényl)]-Urée

Composés 1h, 2f et 3g.

30 **Exemple 93** : (trans)-N''-(2-aminocyclohexyl)-N-(3,3-diphényl-1-propyl)-N,N''-(2-méthylène-1,3-propanediyl)bis-[N'-(4-méthoxyphényl)]-Urée

Composés 1i, 2f et 3d.

35 **Exemple 94** : (trans)-N''-(2-aminocyclohexyl)-N-(3,3-diphényl-1-propyl)-N,N''-(2-méthylène-1,3-propanediyl)bis-[N'-(2-chlorophényl)]-Urée

Composés 1j, 2f et 3e.

**Exemple 95** : (trans)-N''-(2-aminocyclohexyl)-N-(3,3-diphényl-

1-propyl)-N,N''-(2-méthylène-1,3-propanediyl)bis-[N'-(2-phényl-  
léthyl)]-Urée

Composés 1k, 2f et 3c.

**Exemple 96** : (trans)-N''-(2-aminocyclohexyl)-N-(3,3-diphényl-  
5 1-propyl)-N,N''-(2-méthylène-1,3-propanediyl)bis-[N'-propyl]-  
Urée

Composés 1l, 2f et 3s.

**Exemple 97** : N-(3,3-diphénylpropyl)-N-[2-[[[3-(méthylamino)-  
propyl]méthylamino]méthyl]-1-propen-2-yl]-N'-[(2-chloro-  
10 phényl)méthyl]-Urée

Composés 1m, 2f et 3e.

**Exemple 98** : N-(3,3-diphénylpropyl)-N-[2-[[[3-(méthylamino)-  
propyl]méthylamino]méthyl]-1-propen-2-yl]-N'-(2-phényléthyl)-  
Urée

15 Composés 1m, 2f et 3c.

**Exemple 99** : N-(3,3-diphénylpropyl)-N-[2-[[[3-(méthylamino)-  
propyl]méthylamino]méthyl]-1-propen-2-yl]-N'-propyl urée

Composés 1m, 2f et 3s.

**Exemple 100** : N-(3,3-diphénylpropyl)-N-[2-[[[2-(méthylamino)-  
éthyl]méthylamino]méthyl]-1-propen-2-yl]-N'-(3-  
20 méthoxyphényl)-Urée

Composés 1n, 2f et 3a.

**Exemple 101** : 3-[[[(3,3-diphénylpropyl)-[2-[[[2-(méthyla-  
mino)éthyl]méthylamino]méthyl]-1-propen-2-yl]amino]

25 carbonyl]amino]-Benzoate de méthyle

Composés 1n, 2f et 3b.

**Exemple 102** : N-(3,3-diphénylpropyl)-N-[2-[[[2 (méthylamino)-  
éthyl]méthylamino]méthyl]-1-propen-2-yl]-N'-(4-méthylphényl)-  
Urée

30 Composés 1n, 2f et 3g.

**Exemple 103** : N-(3,3-diphénylpropyl)-N-[2-[[[2-(méthylamino)-  
éthyl]méthylamino]méthyl]-1-propen-2-yl]-N'-(4-  
méthoxyphényl)-Urée

Composés 1n, 2f et 3d.

**Exemple 104** : N'-[(2-chlorophényl)méthyl]-N-(3,3-diphényl-  
propyl)-N-[2-[[[2 (méthylamino)éthyl]me-thylamino]méthyl]-1-  
propen-2-yl]-Urée

Composés 1n, 2f et 3e.

**Exemple 105** : N-(3,3-diphénylpropyl)-N-[2-[[[2-(méthylamino)éthyl]méthylamino]méthyl]-1-propen-2-yl]-N'-(2-phényléthyl)-Urée

Composés 1n, 2f et 3c.

5 **Exemple 106** : N-(3,3-diphénylpropyl)-N-[2-[[[2-(méthylamino)éthyl]méthylamino]méthyl]-1-propen-2-yl]-N'-propyl-Urée

Composés 1n, 2f et 3s.

**Exemple 107** : 3-[[[(3,3-diphénylpropyl)[2-[[methyl[3-(methylamino)propyl]amino]methyl]-2-propenyl]-amino]-carbonyl]-

10 amino]-Benzoate de methyle

Composés 1m, 2f et 3b.

**Exemple 108** : N-(3,3-diphénylpropyl)-N-[2-[[methyl[3-(methylamino)propyl]amino]methyl]-2-propenyl]-N'-(4-méthylphényl)-, Urée

15 Composés 1m, 2f et 3g.

**Exemple 109** : N-(3,3-diphénylpropyl)-N-[2-[[methyl[3-(methylamino)propyl]amino]methyl]-2-propenyl]-N'-(4-méthoxyphényl)-, Urée

Composés 1m, 2f et 3d.

20 **Exemple 110** : N'-(3,4-dichlorophényl)-N-(3,3-diphénylpropyl)-N-[2-(1-piperazinylmethyl)-2-propenyl]-, Urée

Composés 1a, 2f et 3x.

**Exemple 111** : N-[2-(2-cyanophenoxy)éthyl]-N'-(3-méthoxyphényl)-N-[2-(1-piperazinylmethyl)-2-propenyl]-, Urée

25 Composés 1a, 2i et 3a.

**Exemple 112** : N-[2-(2-cyanophenoxy)éthyl]-N'-(4-méthoxyphényl)-N-[2-(1-piperazinylmethyl)-2-propenyl]-, Urée

Composés 1a, 2i et 3d.

**Exemple 113** : 3-[[[[2-(2-cyanophenoxy)éthyl][2-(1-piperazinylmethyl)-2-propenyl]amino]carbonyl]amino]-, Benzoate de methyle

30 Composés 1a, 2i et 3b.

**Exemple 114** : N-[2-(2-cyanophenoxy)éthyl]-N'-[(2-chlorophényl)methyl]-N-[2-(1-piperazinylmethyl)-2-propenyl]-, Urée

35 Composés 1a, 2i et 3e.

**Exemple 115** : N-[2-(2-cyanophenoxy)éthyl]-N'-(1-naphthalenyl)-N-[2-(1-piperazinylmethyl)-2-propenyl]-, Urée

Composés 1a, 2i et 3u.

**Exemple 116** : N-[2-(2-cyanophenoxy)ethyl]-N'-(1,1' biphenyl)-4-yl-N-[2-(1-piperazinylmethyl)-2-propenyl]-, Urée

Composés 1a, 2h et 3w.

**Exemple 117** : 4-[[[3-(2-cyanophenoxy)propyl][2-(1-piperazinylmethyl)-2-propenyl]amino]carbonyl]amino]-, Benzoate de méthyle

Composés 1a, 2h et 3v.

**Exemple 118** : N-[3-(2-cyanophenoxy)propyl]-N'-[(2-chlorophenyl)methyl]-N-[2-(1-piperazinylmethyl)-2-propenyl]-, Urée

10 Composés 1a, 2h et 3e.

**Exemple 119** : N-[3-(2-cyanophenoxy)propyl]-N'-(1-naphthalenyl)-N-[2-(1-piperazinylmethyl)-2-propenyl]-, Urée

Composés 1a, 2h et 3u.

**Exemple 120** : N-[3-(2-cyanophenoxy)propyl]-N'-[(1-naphthalenyl)methyl]-N-[2-(1-piperazinylmethyl)-2-propenyl]-, Urée

15 Composés 1a, 2h et 3t.

**Exemple 121** : N-[3-(2-cyanophenoxy)propyl]-N'-[(4-methoxyphenyl)methyl]-N-[2-(1-piperazinylmethyl)-2-propenyl]-, Urée

Composés 1a, 2h et 3n.

**Exemple 122** : N-[3-(2-cyanophenoxy)propyl]-N'-(3-methoxyphenyl)-N-[2-(1-piperazinylmethyl)-2-propenyl]-, Urée

20 Composés 1a, 2h et 3a.

**Exemple 123** : N-[3-(2-cyanophenoxy)propyl]-N'-(4-methoxyphenyl)-N-[2-(1-piperazinylmethyl)-2-propenyl]-, Urée

25 Composés 1a, 2h et 3d.

**Exemple 124** : 3-[[[3-(2-cyanophenoxy)propyl][2-(1-piperazinylmethyl)-2-propenyl]amino]carbonyl]amino]-, Benzoate de méthyle

Composés 1a, 2h et 3b.

**Exemple 125** : N-(3,3-diphenylpropyl)-N'-[(4-methoxyphenyl)methyl]-N-[2-(1-piperazinylmethyl)-2-propenyl]-, Urée

30 Composés 1a, 2f et 3n.

**Exemple 126** : N-(3,3-diphenylpropyl)-N'-[(3-chlorophenyl)methyl]-N-[2-(1-piperazinylmethyl)-2-propenyl]-, Urée

35 Composés 1a, 2f et 3z2

**Exemple 127** : N'-(2,6-dichlorophenyl)-N-(3,3-diphenylpropyl)-N-[2-(1-piperazinylmethyl)-2-propenyl]-, Urée

Composés 1a, 2f et 3z4.

**Exemple 128** : N'-[2-(2-thienyl)ethyl]-N-(3,3-diphenylpropyl)-N-[2-(1-piperazinylmethyl)-2-propenyl]-,Urée

Composés 1a, 2f et 3z3.

**Exemple 129** : N'-(1,1'-biphenyl)-2-yl-N-(3,3-diphenylpropyl)-N-[2-(1-piperazinylmethyl)-2-propenyl]-,Urée

Composés 1a, 2f et 3z1.

**Exemple 130** : N'-(4-acetylphenyl)-N-(3,3-diphenylpropyl)-N-[2-(1-piperazinylmethyl)-2-propenyl]-,Urée

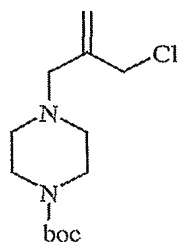
Composés 1a, 2f et 3y.

## 10 **II) Exemples 24 à 73 : synthèse en solution**

**Exemple 24** : 4-[2-[[3,3-diphényl-1-propyl][[3-(méthoxycarbonyl)phényl]amino]carbonyl]amino]méthyl]-2-propen-1-yl]-piperazinecarboxylate de (1,1-diméthyléthyle

Stade 1 : 4-(2-chlorophénylméthyl-2-propen-1-yl)-

15 Piperazinecarboxylate de (1,1-diméthyléthyle)(6)



(6)

25

Dans un ballon de 1 L muni d'un réfrigérant, de la N-boc-pipérazine (5 g, 26.8 mmol, 1 éq) est introduite en solution dans 350 mL d'acétonitrile. Sont alors introduits successivement K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.8 g, 27.1 mmol, 1 éq), LiI (350 mg, 2.6 mmol, 0.1 éq) et enfin le 2-chlorométhyl-3-chloropropène (16.8 g, 134.4 mmol, 5 éq). Le système est alors placé au reflux du solvant pendant 1.5 heures.

Le milieu réactionnel est alors repris par de l'eau, et la phase organique extraite par du dichlorométhane. Cette dernière séchée sur MgSO<sub>4</sub>, est filtrée et le solvant chassé sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif.

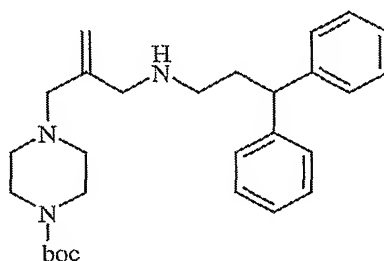
L'huile jaune obtenue est alors chromatographiée sur colonne

de silice (éluant : 95/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH) pour finalement obtenir le produit (6) attendu également sous forme d'une huile jaune (4.82 g,  $\eta$  = 65%).

**Résultats analytiques :**

- 5 C.C.M. : Rf : 0.69 (éluant : 95/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH, révélateur I<sub>2</sub>)  
RMN : (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\square$  (ppm) 1.38 (s, 9H, Ha), 2.28 (t, 2\*2H, Hb), 2.96 (s, 2H, Hc), 3.35 (t, 2\*2H, Hd), 4.04 (s, 1H, He), 5.07 et 5.20 (s, 1H, Hf et hf')  
Stade 2 : 4-(2-(((3,3-diphényl)propyl)amino)méthyl-2-propen-  
 10 1-yl)-Piperazinecarboxylate de (1,1-diméthyléthyle (7)

15



(7)

- Dans un ballon de 20 mL muni d'un réfrigérant, de la N-boc-chloroallylpipérazine (6) obtenu au stade 1 ci-dessus (2.132 g, 7.76 mmol, 1 éq) est introduite en solution dans 20 mL d'acétonitrile. Sont alors introduits successivement K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.09 g, 7.79 mmol, 1 éq) et 3,3-diphénylpropylamine (8.2 g, 38.8 mmol, 5 éq). Le système est alors placé au reflux du solvant pendant 3 heures.

- Le milieu réactionnel est repris par de l'eau, et la phase organique extraite par du dichlorométhane. Cette dernière séchée sur MgSO<sub>4</sub>, est filtrée et le solvant chassé sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif.
- 30 L'huile jaune obtenue est alors chromatographiée sur colonne de silice (éluant : 93/7 puis 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH) pour finalement obtenir le produit (7) attendu également sous forme d'une huile jaune (2.90 g,  $\eta$  = 83%).

**Résultats analytiques :**

- 35 CCM : Rf : 0.36 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH, révélateur I<sub>2</sub>)  
RMN : (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\square$  (ppm) 1.35 (s, 9H, Ha), 2.18 (m, 2\*2H+2H, Hb et Hc), 2.45 (t, 2H, Hd), 2.79 (s, 2H, He), 3.10 (s, 2H, Hf), 3.26 (t, 2\*2H, Hg et hg'), 3.90 (t, 1H, Hh), 4.88



et 4.90 (s, 1H, Hi et hi'), 7.00-7.20 (m, 10H, H aromatiques).

Stade 3 : 4-[2-[[[(3,3-diphényl-1-propyl)[[3-(méthoxycarbonyl)phényl]amino]carbonyl]amino]méthyl]-2-

5 propen-1-yl]-piperazinecarboxylate de (1,1-diméthyléthyle

Dans un ballon l'amine secondaire (1éq, 1mmol) obtenue au stade 2 ci-dessus est introduite en solution dans du dichlorométhane (10 mL) puis l'isocyanate de formule 3b du tableau 3 soit le 3-carboxyphénylisocyanate est ajouté.

10 Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante avant d'être repris par de l'eau. La phase organique est alors extraite par du dichlorométhane, et cette dernière, après avoir été séchée sur MgSO<sub>4</sub>, est ensuite filtrée et le solvant chassé sous vide à l'aide d'un

15 évaporateur rotatif. Après filtration du brut réactionnel sur silice, on obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 90%.

Résultats analytiques :

CCM : R<sub>f</sub> : 0.73 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH)

20 RMN : (DXP 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 1.45 (s, 9H, Ha), 2.36 (sl, 2\*2H, Hb), 2.39 (m, 2H, Hc), 2.97 (s, 2H, Hd), 3.22 (dd, 2H, He), 3.42 (sl, 2\*2H, Hf), 3.83 (s, 2H, Hg), 3.92 (t, 1H, Hh), 4.92 et 5.09 (s, 2\*1H, Hi et Hi'), 3.88 (s, 3H, Hj), 7.18 et 7.27 (m, 2H+8H, H aromatiques), 7.36 (t, 1H, Hk), 7.69 et

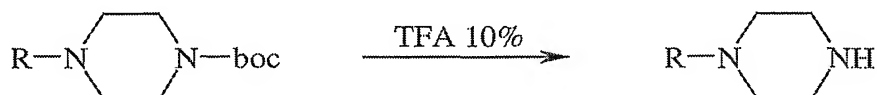
25 7.80 (dl, 2\*1H, Hl et Hm), 7.87 (sl, 1H, Hn), 8.91 (sl, 1H, Hn).

SM : (électrospray en modes positif et négatif) : m/z = 627.3 [MH]<sup>+</sup> ; m/z = 571.2 [MH-tBu]<sup>+</sup> ; m/z = 527.3 [MH-boc]<sup>+</sup> ; m/z = 625.3 [M-H]<sup>-</sup>

30 **Exemple 25** : 3-[[[(3,3-diphényl-1-propyl)[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]amino]carbonyl]amino]-Benzoate de méthyle

On procède à la déprotection de N-Boc en NH du produit de l'exemple 24

35



Dans un ballon le produit de l'exemple 24 portant une N-boc pipérazine (1éq, 3mmol) est introduit en solution dans du dichlorométhane (100 mL). L'acide trifluoroacétique ("normal grade" 10 mL) est alors introduit goutte à goutte.

- 5 L'introduction terminée, le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante. Le solvant est alors chassé sous vide à l'évaporateur rotatif et le résidu repris par de la soude aqueuse (2N), puis la phase organique est extraite par du dichlorométhane. Cette dernière, après avoir  
10 été séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , est ensuite filtrée et le solvant chassé sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif. Une chromatographie sur colonne de silice est alors effectuée si besoin. On obtient ainsi le produit attendu avec un rendement d'environ 85%.

15 **Résultats analytiques:**

**CCM :** Rf : 0.09 (éluant : 9/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / MeOH)

- RMN :** (DXP 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\square$  (ppm) 2.39 (m, 2H, Ha), 2.40 (m, 2\*2H, Hb), 2.90 (m, 2\*2H, Hc), 2.94 (s, 2H, Hd), 3.19 (m, 2H, He), 3.81 (s, 2H, Hf), 3.90 (s, 3H, Hg), 3.93 (masqué,  
20 1H, Hh), 4.89 et 5.07 (s, 2\*1H, Hi et Hi'), 7.13-7.31 (m, 10H, H aromatiques), 7.36 (t, 1H, Hl), 7.70 (dl, 1H, Hm), 7.82 (dl, 1H, Hk), 7.96 (dd, 1H, Hj), 8.81 (sl, 1H, Hn).

**SM :** m/z = 527  $[\text{MH}]^+$

- Exemple 26 : Chlorhydrate de 3-[[[(3,3-diphényl-1-propyl)[2-  
25 [(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]amino]carbonyl]amino]-Benzoate de méthyle**

- 100 g du produit de l'exemple 25 sont mis en solution dans 2 ml de méthanol puis on ajoute quelques gouttes d'une solution d'acide chlorhydrique 6N dans le méthanol. On évapore  
30 l'ensemble, reprend avec 3 ml d'eau et filtre. Le filtrat est lyophilisé et on obtient ainsi le chlorhydrate attendu avec un rendement de 92%.

- Exemple 27 : Chlorhydrate de l'acide 3-[[[(3,3-diphényl-1-propyl)[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propényl]amino]-  
35 carbonyl]amino]-Benzoïque**

On procède à partir du produit de l'exemple 24 en traitant par 5 équivalents de soude aqueuse (2N) dans le méthanol pendant 3 heures au reflux. Après acidification avec HCl

aqueux jusqu'à pH=2, on extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Puis on reprend au TFA comme indiqué à l'exemple 25. On obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 72%.

**Exemple 28 : Chlorhydrate de 3-[[[(3,3-diphényl-1-propyl)[2-  
5 [(4-méthylpiperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]amino]-  
carbonyl]amino]-Benzoate de méthyle**

On procède selon la réaction de Fischweiller-Clark à la méthylation de NH en NCH<sub>3</sub> du produit de l'exemple 25 comme suit.

- 10 Dans un ballon de 1 mL muni d'une réfrigération, le produit de l'exemple 25 (0.2 mmol, 1éq) est introduit dans 0.5 mL de MeOH. Sont alors introduits successivement une solution aqueuse de formol à 37% (0.39 mmol, 1.95 éq) et de l'acide formique (0.75 mmol, 3.75 éq). Le milieu réactionnel est  
15 alors placé au reflux du méthanol pendant 2h30.

Le milieu réactionnel est alors repris par une solution de NaHCO<sub>3</sub> (1N), et la phase organique extraite par du dichlorométhane. Cette dernière séchée sur MgSO<sub>4</sub>, est filtrée et le solvant chassé sous vide sous vide à l'aide d'un

- 20 évaporateur rotatif.

Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant : 95/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) pour finalement obtenir le produit N-Me ((23) ou (24)) attendu avec un rendement de l'ordre de 85%.

**25 Résultats analytiques :**

CCM : R<sub>f</sub> : 0.40 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH)

- RMN : (DPX 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : □ (ppm) 2.33 (s, 3H, Ha), 2.39 (m, 2H, Hb), 2.48 (sl, 8H, Hc), 2.95 (s, 2H, Hd), 3.19 (m, 2H, He), 3.81 (s, 2H, Hf), 3.93 (t, 1H, Hg), 3.90 (s, 3H, Hh), 4.89 et 5.08 (sl, 2\*1H, Hi et i'), 7.13-7.31 (m, 10H, Haromatiques), 7.37 (t, 1H, Hj), 7.70 (dl, 1H, Hk), 7.91 (m, 2H, Hl et Hm), 8.80 (sl, 1H, Hn).

SM : (électrospray en modes positif et négatif) : m/z = 541.3 [MH]<sup>+</sup> ; m/z = 539.3 [M-H]<sup>-</sup>

- 35 **Exemple 29 : Chlorhydrate de 3-[[[(3,3-diphényl-1-propyl)[2-[(4-méthylpiperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]amino]-carbonyl]amino]-Benzoate de méthyle**

On procède comme à l'exemple 26 en partant du produit de

l'exemple 28 au lieu du produit de l'exemple 25 et obtient ainsi le produit attendu.

**Exemple 30 : Chlorhydrate de 3-[[[(3,3-diphényl-1-propyl)[3-(piperazin-1-yl)-2-méthyl-propyl]amino]carbonyl]amino]-**

**5 Benzoate de méthyle**

On procède à partir de 90 mg du produit de l'exemple 24 en effectuant une hydrogénation catalytique avec 10mg de palladium sur carbone dans 6ml de méthanol pendant une nuit. Après filtration et évaporation, le brut réactionnel est purifié sur silice avec pour éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 90/10. On obtient le produit purifié avec un rendement de 31%. On prépare le sel du produit purifié ainsi obtenu en procédant comme à l'exemple 26 à partir de 11 mg du produit purifié ainsi obtenu à la place du produit de l'exemple 25 et obtient 9,7 mg de produit attendu avec un rendement de 82%. On obtient ainsi le produit attendu avec un rendement global de 25%.

**Exemple 31 : 4-[2-[[[(3,3-diphényl-1-propyl)[(4-méthylphényl)amino]carbonyl]amino]méthyl]-2-propen-1-yl]-piperazinecarboxylate de (1,1-diméthyléthyle)**

On procède comme à l'exemple 24 en utilisant au stade 3 l'isocyanate 3g décrit dans la figure 3 ci-après au lieu de l'isocyanate 3b et on obtient ainsi le produit attendu.

**Résultats analytiques :**

CCM : Rf : 0.38 (éluant : 93/7 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH)  
 RMN : (DPX 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 1.45 (s, 9H, Ha), 2.23 (s, 3H, Hb), 2.32 (m, 2\*2H, Hc), 2.38 (m, 2H, Hd), 2.93 (s, 2H, He), 3.19 (m, 2H, Hf), 3.36 (sl, 2\*2H, Hg), 3.80 (s, 2H, Hh), 3.92 (t, 1H, Hi), 4.91 et 5.05 (sl, 2\*1H, Hj et Hj'), 7.08 et 7.23 (AA'BB', 4H, Hk,k' et Hl,l'), 7.11-7.32 (m, 10H, H aromatiques).  
 SM : (électrospray en modes positif et négatif) : m/z = 583.3 [MH]<sup>+</sup> ; m/z = 527.2 [MH-tBu]<sup>+</sup> ; m/z = 483.3 [MH-boc]<sup>+</sup> ; m/z = 581.3 [M-H]<sup>-</sup>

**Exemple 32 : N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N-(4-méthylphényl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propényl]-urée**

On procède comme à l'exemple 25 dans TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en partant du produit de l'exemple 31 au lieu de partir du produit de

l'exemple 24 pour libérer la fonction Nboc en NH.

On obtient ainsi le produit attendu.

**Résultats analytiques:**

**CCM :** Rf : 0.10 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH)

5 **RMN :** (DPX 300 MHz, DMSO) : □ (ppm) 2.20 (masqué, 2\*2H, Ha),  
2.22 (s, 3H, Hb), 2.27 (m, 2H, Hc), 2.65 (t1, 2\*2H, Hd), 2.80  
(s, 2H, He), 3.10 (t1, 2H, Hf), 3.87 (s1, 2H, Hg), 4.82 et  
4.97 (s1, 2\*1H, Hh et Hh'), 7.02 (d, 2\*1H, Hi et Hi'), 7.20-  
7.40 (m, 10H, H aromatiques), 7.29 (masqué, 2\*1H, Hj et Hj'),  
10 8.34 (s, 1H, Hk).

**SM :** m/z = 483.3 [MH]<sup>+</sup> ; m/z = 481.4 [M-H]<sup>-</sup>

**Exemple 33 :** N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N-(4-méthylphényl)-  
N'-[2-[(4-méthylpiperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-urée

On procède comme à l'exemple 28 à partir du composé de

15 l'exemple 32 au lieu du composé de l'exemple 25 et obtient le  
produit attendu avec un rendement de 49%.

**Résultats analytiques**

**CCM :** Rf : 0.36 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH)

20 **RMN :** (DPX 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : □ (ppm) 2.28 (s, 3H, Ha), 2.30  
(s, 3H, Hb), 2.32-2.50 (s1, 8H, Hc), 2.38 (m, 2H, Hd), 2.94  
(s1, 2H, He), 3.18 (m, 2H, Hf), 3.79 (s1, 2H, Hg), 3.92 (t,  
1H, Hh), 4.88 et 5.05 (s1, 2\*1H, Hi et i'), 7.08 et 7.28  
(AA'BB', 4H, Hi, i', j, j'), 7.12-7.35 (m, 10H, Haromatiques),  
8.38 (s1, 1H, Hl).

25 **SM :** (électrospray en modes positif et négatif) : m/z = 497.3  
[MH]<sup>+</sup> ; m/z = 541.4 [M-H]<sup>-</sup> + HCOOH

**Exemple 34 :** Chlorhydrate de N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-  
[2-[(4-méthylpiperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-N-(4-  
méthylphényl)-Urée

30 On procède comme à l'exemple 26 à partir du produit de  
l'exemple 33 au lieu du produit de l'exemple 25 et obtient  
ainsi le sel attendu avec un rendement de 92%.

**Exemple 35 :** N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-[3-(piperazin-1-  
yl)-2-méthyl-propyl]-N-(4-méthylphényl)-Urée

35 On procède comme à l'exemple 30 à partir du produit de  
l'exemple 31 au lieu du produit de l'exemple 24 et obtient  
ainsi le sel attendu avec un rendement de 23%.

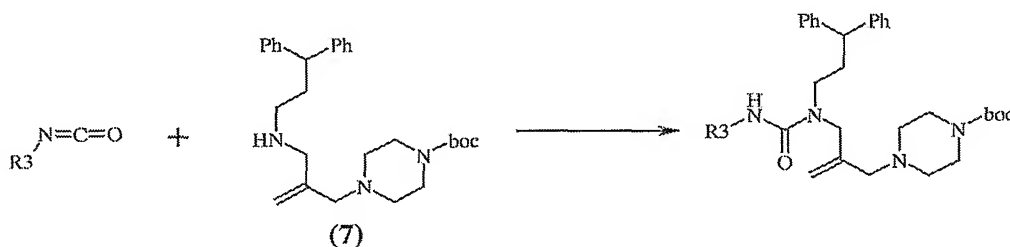
**Exemple 36 :** Chlorhydrate de N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N-(4-

**méthylphényl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-urée**

On procède en opérant comme à l'exemple 26 à partir du produit de l'exemple 35 au lieu du produit de l'exemple 25 et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 94%.

**Exemple 37 : 4-[2-[[[[(2-chlorophényl)méthyl]amino]carbonyl](3,3-diphényl-1-propyl)amino]méthyl]-2-propen-1-yl]-piperazinecarboxylate de (1,1-diméthyléthyle).**

On procède à la condensation d'isocyanates sur l'amine secondaire (7)



L'amine secondaire (7) obtenue au stade 2 de l'exemple 24 (145 mg, 1 éq, 0.32 mmol) est introduite en solution dans du dichlorométhane (10 mL) dans des tubes (10). Puis l'isocyanate (de 1.09 à 1.17 éq) correspondant à chaque tube est ajouté. Les milieux réactionnels sont agités pendant 2 heures à température ambiante. La PS-Tisamine (réactif supporté sur résine) (3 éq / excès d'isocyanate) est alors introduite dans chacun des tubes, et les milieux réactionnels sont de nouveau agités 45 mn à température ambiante. Cette opération est renouvelée s'il reste encore de l'isocyanate. La résine est alors éliminée par filtration, et le solvant chassé à l'aide d'une centrifugeuse sous vide (speedvac), pour finalement récupérer le produit désiré issu de la condensation effectuée. On obtient ainsi l'urée désirée avec un rendement d'environ 90%.

#### Résultats analytiques :

CCM : R<sub>f</sub> : 0.14 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ACOEt)

RMN : (DPX 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 1.44 (s, 9H, Ha), 2.22 (m, 2\*2H, Hb), 2.33 (m, 2H, Hc), 2.86 (sl, 2H, Hd), 3.16 (masqué, 2H, He), 3.19 (m, 2\*2H, Hf), 3.72 (sl, 2H, Hg), 3.89 (t, 1H, Hh), 4.47 (dd, 2H, Hi), 4.87 et 5.00 (sl, 2\*1H, Hj et Hj'), 6.90 (sl, 1H, Hk), 7.11-7.42 (m, 14H, Haromatiques).

SM : (électrospray en mode positif) :  $m/z = 617$   $[MH]^+$  ;  $m/z = 561$   $[MH]^+ - tBu$  ;  $m/z = 517$   $[MH]^+ - boc$

**Exemple 38 : Chlorhydrate de N-[(2-chlorophényl)méthyl]-N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propényl]-Urée**

On procède comme à l'exemple 25 à partir du produit de l'exemple 37 au lieu du produit de l'exemple 24 et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 88%.

**Résultats analytiques:**

10 **CCM** : Rf : 0.17 (éluant : 9/1  $CH_2Cl_2$ / MeOH)

**RMN du chlorhydrate:** (DPX 300 MHz, DMSO à 80°C) :  $\square$  (ppm)

2.30 (m, 2H, Ha), 2.92 (sl, 2\*2H, Hb), 3.14 (m, 2H, Hc), 3.22 (masqué, 2\*2H, Hd), 3.22 (masqué, 2H, He), 3.94 (sl, 2H, Hf), 3.97 (t, 1H, Hg), 4.35 (sl, 2H, Hh), 5.03 et 5.23 (sl, 2\*1H, Hi et Hi'), 6.69 (sl, 1H, Hj), 7.13-7.41 (m, 14H, H aromatiques), 9.23 (s, 2H, Hk).

**SM du chlorhydrate:**  $m/z = 517.2$   $[M]^+$  ;  $m/z = 551.2$

$[M-2H]^- + HCl$

20 **Exemple 39 : 4-[2-[[[(3,3-diphényl-1-propyl)[[(4-méthoxyphényl)amino]carbonyl]amino]méthyl]-2-propen-1-yl]-piperazinecarboxylate de (1,1-diméthyléthyle**

On procède comme à l'exemple 24 en utilisant au stade 3 l'isocyanate 3d au lieu de l'isocyanate 3b indiqué au tableau 3 et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 81%.

**Résultats analytiques :**

**CCM** : Rf : 0.17 (éluant : 9/1  $CH_2Cl_2$ /AcOEt)

30 **RMN** : (DPX 300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\square$  (ppm) 1.44 (s, 9H, Ha), 2.31 (m, 2\*2H, Hb), 2.38 (m, 2H, Hc), 2.94 (s, 2H, Hd), 3.19 (m, 2H, He), 3.32 (sl, 2\*2H, Hf), 3.78 (s, 3H, Hg), 3.80 (s, 2H, Hh), 3.93 (t, 1H, Hi), 4.91 et 5.05 (sl, 2\*1H, Hj et Hj'), 6.84 et 7.23 (AA'BB', 4H, Hk,k' et Hl,l'), 7.12-7.30 (m, 10 H, Haromatiques), 8.30 (sl, 1H, Hm).

35 **SM** : (électrospray en modes positif et négatif) :  $m/z = 599.4$   $[MH]^+$  ;  $m/z = 543.3$   $[MH]^+ - tBu$  ;  $m/z = 499.3$   $[MH]^+ - boc$  ;  $m/z = 597.4$   $[M-H]^-$

**Exemple 40 : N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-N-(4-méthoxyphényl)-Urée**

On procède comme à l'exemple 25 à partir du produit de l'exemple 39 au lieu de partir du produit de l'exemple 24 et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 91%.

Résultats analytiques :

5 CCM : Rf : 0.16 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH)

RMN : (DPX 300 MHz, DMSO) : □ (ppm) 2.16 (sl, 2\*2H, Ha), 2.28 (m, 2H, Hb), 2.60 (m, 2\*2H, Hc), 2.79 (sl, 2H, Hd), 3.08 (dd, 2H, He), 3.70 (s, 3H, Hf), 3.86 (sl, 2H, Hg), 3.93 (t, 1H, Hh), 4.82 et 4.97 (sl, 2\*1H, Hi et Hi'), 6.81 et 7.27 (AA'BB', 10 4H, Hj, j' et Hk, k'), 7.16 (tl, 2H, Hl), 7.23-7.36 (m, 8 H, H aromatiques), 8.41 (s, 1H, Hm).

SM : m/z = 499.2 [MH]<sup>+</sup> ; m/z = 533.3 [M-H]<sup>-</sup> + HCl

**Exemple 41 : Chlorhydrate de N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N-(4-méthoxyphényl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propényl]-**

15 **Urée**

On prépare ce sel de l'exemple 40 en opérant comme à l'exemple 26 à partir du produit de l'exemple 40 au lieu du produit de l'exemple 25 et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 84%.

20 **Exemple 42 : 4-[2-[[[(3,3-diphényl-1-propyl)[[(4-méthylthiophényl)amino]carbonyl]amino]méthyl]-2-propen-1-yl]-piperazinecarboxyle de (1,1-diméthyléthyle**

On procède comme à l'exemple 24 en utilisant au stade 3 l'isocyanate 3h au lieu de l'isocyanate 3b indiqué au tableau 25 3 et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 89%.

Résultats analytiques :

CCM : Rf : 0.22 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt)

RMN : (DPX 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : □ (ppm) 1.45 (s, 9H, Ha), 2.33 30 (m, 2\*2H, Hb), 2.39 (m, 2H, Hc), 2.45 (s, 3H, Hd), 2.93 (s, 2H, He), 3.20 (m, 2H, Hf), 3.37 (sl, 2\*2H, Hg), 3.80 (s, 2H, Hh), 3.93 (t, 1H, Hi), 4.91 et 5.06 (sl, 2\*1H, Hj et Hj'), 7.13-7.33 (m, 14H, H aromatiques), 8.28 (s, 1H, Hk).

SM : (électrospray en modes positif et négatif) : m/z = 651.3 35 [MH]<sup>+</sup> ; m/z = 559.3 [MH]<sup>+</sup>-tBu ; m/z = 515.4 [MH]<sup>+</sup>-boc ; m/z = 613.3 [M-H]<sup>-</sup>

**Exemple 43 : Chlorhydrate de N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N-(4-méthylthiophényl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propényl]-**



**Urée**

On procède d'abord comme à l'exemple 25 à partir du produit de l'exemple 42 au lieu de partir du produit de l'exemple 24 pour libérer la fonction Nboc en NH puis on procède comme à l'exemple 26 à partir du produit obtenu au lieu du produit de l'exemple 25 pour préparer le sel attendu.

On obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 84%.

**Résultats analytiques:**

CCM : Rf : 0.20 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH)

10 RMN du chlorhydrate: (DPX 300 MHz, DMSO à 80°C Il y a un conformère 90/10) :  $\square$  (ppm) 2.30 (m, 2H, Ha), 2.41 (s, 3H, Hb), 2.69 (sl, 2\*2H, Hc), 3.04 (masqué, 2H, Hd), 3.08 (sl, 2\*2H, He), 3.19 (m, 2H, Hf), 3.97 (t, 1H, Hg), 3.97 (sl, 2H, Hh), 4.96 et 5.10 (sl, 2\*1H, Hi et Hi'), 7.17 et 7.40 (AA'BB', 15 4H, Hj, j' et Hk, k'), 7.13-7.33 (m, 10 H, Haromatiques), 8.02 (s, 1H, Hl), 8.89 (sl, 2H, Hm).

SM du chlorhydrate: m/z = 515.3 [M]<sup>+</sup>; m/z = 513.3 [M-2H]<sup>-</sup>; m/z = 549.3 [M-2H]<sup>-</sup> + HCl

**Exemple 44** : 4-[2-[[[(3,3-diphényl-1-propyl)[[(4-méthoxyphényl)amino]thioxo]amino]méthyl]-2-propen-1-yl]-piperazinecarboxylate de (1,1-diméthyléthyle)

20

On procède comme à l'exemple 24 en utilisant au stade 3 l'isothiocyanate 3ds au lieu de l'isocyanate 3b indiqué au tableau 3 et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 93%.

25

**Résultats analytiques :**

CCM : Rf : 0.29 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt)

RMN : (DPX 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\square$  (ppm) 1.41 (s, 9H, Ha), 2.31 (sl, 2\*2H, Hb), 2.55 (m, 2H, Hc), 2.95 (s, 2H, Hd), 3.16 (sl, 2\*2H, He), 3.68 (m, 2H, Hf), 3.81 (s, 3H, Hg), 3.95 (t, 1H, Hh), 3.98 (s, 2H, Hi), 4.78 et 5.06 (s, 2\*1H, Hj et Hi'), 6.88 et 7.12 (AA'BB', 4H, Hk, k' et Hl, l'), 7.14-7.33 (m, 10 H, Haromatiques), 9.88 (sl, 1H, Hm).

30

SM : (électrospray en modes positif et négatif) : m/z = 615.3 [MH]<sup>+</sup>; m/z = 559.2 [MH]<sup>+</sup>-tBu ; m/z = 613.3 [M-H]<sup>-</sup>; m/z = 1227.9 [2M-H]<sup>-</sup>

35

**Exemple 45** : Chlorhydrate de N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propényl]-N-(4-méthoxyphényl)-

**Thiourée**

On procède comme à l'exemple 25 en partant du produit de l'exemple 44 au lieu de partir du produit de l'exemple 24 et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 85%.

**5 Résultats analytiques:**

CCM : Rf : 0.27 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH)

RMN du chlorhydrate: (DPX 300 MHz, D<sub>2</sub>O à 80°C Il y a un conformère 90/10) : □ (ppm) 2.51 (m, 2H, Ha), 3.14 (m, 2\*2H, Hb), 3.35 (m, 2\*2H, Hc), 3.42 (sl, 2H, Hd), 3.64 (m, 2H, He),  
 10 3.84 (s, 3H, Hf), 4.04 (t, 1H, Hg), 4.40 (sl, 2H, Hh), 5.22 et 5.37 (sl, 2\*1H, Hi et Hi'), 7.01 et 7.14 (AA'BB', 4H, Hj, j' et Hk, k'), 7.22-7.45 (m, 10 H, Haromatiques).

SM du chlorhydrate: m/z = 515.3 [M]<sup>+</sup> ; m/z = 513.3 [M-2H]<sup>-</sup> ; m/z = 549.3 [M-2H]<sup>-</sup> + HCl

**15 Exemple 46 : 4-[2-[[[(3,3-diphényl-1-propyl)[[(4-phenoxyphényl)amino]carbonyl]amino]méthyl]-2-propen-1-yl]-piperazinecarboxylate de (1,1-diméthyléthyle**

On procède comme à l'exemple 24 en utilisant au stade 3 l'isocyanate 3i au lieu de l'isocyanate 3b indiqué au tableau  
 20 3 et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 95%.

Résultats analytiques :

CCM : Rf : 0.23 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt)

RMN : (DPX 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : □ (ppm) 1.44 (s, 9H, Ha), 2.33  
 25 (m, 2\*2H, Hb), 2.39 (m, 2H, Hc), 2.95 (s, 2H, Hd), 3.20 (m, 2H, He), 3.35 (m, 2\*2H, Hf), 3.81 (s, 2H, Hg), 3.93 (t, 1H, Hh), 4.92 et 5.07 (s, 2\*1H, Hi et Hi'), 7.07 (tl, 1H, Hj), 6.96 et 7.31 (m, 4H+2H, Hk, k', Hl, l' et Hm), 6.96 (m, 2H, Hn), 7.12-7.34 (m, 10 H, Haromatiques), 8.33 (sl, 1H, Ho).

SM : (électrospray en modes positif et négatif) : m/z = 661.3  
 30 [MH]<sup>+</sup> ; m/z = 605.3 [MH]<sup>+</sup>-tBu ; m/z = 659.4 [M-H]<sup>-</sup> ; m/z = 1366.0 [2M-H]<sup>-</sup> +

**Exemple 47 : Chlorhydrate de N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N-(4-phenoxyphényl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propényl]-**

**35 Urée**

On procède comme à l'exemple 25 en partant du produit de l'exemple 46 au lieu de partir du produit de l'exemple 24 (libération de N<sub>boc</sub>) puis on prépare le sel comme à

l'exemple 26 en partant du produit ainsi obtenu au lieu du produit de l'exemple 25. On obtient ainsi le produit attendu sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 86%.

**Résultats analytiques:**

- 5 CCM : Rf : 0.23 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH)  
RMN du chlorhydrate: (DPX 300 MHz, DMSO à 80°C) : □ (ppm)  
 2.33 (m, 2H, Ha), 2.81 (sl, 2\*2H, Hb), 3.10-3.50 (masqué, 2\*2H, Hc), 3.18 (sl, 2\*2H, Hd), 3.22 (m, 2H, He), 3.99 (t, 1H, Hf), 4.03 (sl, 2H, Hg), 5.02 et 5.18 (sl, 2\*1H, Hh et Hh'),  
 10 6.92 et 7.46 (AA'BB', 4H, Hi,i' et Hj,j'), 6.95 (m, 2H, Hk), 7.08 (tt, 1H, Hl), 7.17 (tt, 2H, Hm), 7.24-7.38 (m, 10 H, Haromatiques), 8.08 (s, 1H, Hn), 9.09 (sl, 2H, Ho).  
SM du chlorhydrate: m/z = 561.3 [M]<sup>+</sup> ; m/z = 559.3 [M-2H]<sup>-</sup> ; m/z = 595.3 [M-2H]<sup>-</sup> + HCl

- 15 **Exemple 48 : 4-[2-[[ (3,3-diphényl-1-propyl) [[ (3-méthoxyphényl) amino] carbonyl] amino] méthyl]-2-propen-1-yl]-piperazinecarboxylate de (1,1-diméthyléthyle)**

- On procède comme à l'exemple 24 en utilisant au stade 3 l'isocyanate 3a au lieu de l'isocyanate 3b indiqué au tableau  
 20 3 et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 88%.

**Résultats analytiques :**

- CCM : Rf : 0.15 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt)  
RMN : (DPX 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : □ (ppm) 1.45 (s, 9H, Ha), 2.33  
 25 (m, 2\*2H, Hb), 2.38 (m, 2H, Hc), 2.93 (sl, 2H, Hd), 3.20 (m, 2H, He), 3.39 (m, 2\*2H, Hf), 3.79 (s, 3H, Hg), 3.81 (sl, 2H, Hh), 3.93 (t, 1H, Hi), 4.91 et 5.06 (s, 2\*1H, Hj et Hj'), 6.58 (dd, 1H, Hk), 6.83 (dd, 1H, Hl), 7.11-7.31 (m, 12 H, Haromatiques + Hm et Hn), 8.23 (sl, 1H, Ho).  
 30 SM : (électrospray en modes positif et négatif) : m/z = 599.4 [MH]<sup>+</sup> ; m/z = 543.3 [MH]<sup>+</sup>-tBu ; m/z = 499.3 [MH]<sup>+</sup>-boc ; m/z = 597.4 [M-H]<sup>-</sup>

**Exemple 49 : N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propen-1-yl]-N-(3-méthoxyphényl)-Urée**

- 35 On procède comme à l'exemple 25 en partant du produit de l'exemple 48 au lieu de partir du produit de l'exemple 24 et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 90%.

**Résultats analytiques:**

CCM : Rf : 0.17 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH)

RMN : (DPX 300 MHz, DMSO) :  $\square$  (ppm) 2.16 (sl, 2\*2H, Ha), 2.28 (m, 2H, Hb), 2.63 (m, 2\*2H, Hc), 2.78 (sl, 2H, Hd), 3.10 (dd, 2H, He), 3.70 (s, 3H, Hf), 3.89 (sl, 2H, Hg), 3.94 (t, 1H, Hh), 4.82 et 4.97 (sl, 2\*1H, Hi et Hi'), 6.51 (dd, 1H, Hj), 7.00 (dl, 1h, Hk), 7.08-7.19 et 7.24-7.36 (m, 12 H, Haromatiques + Hl et Hm), 8.44 (s, 1H, Hn).

SM : m/z = 499.2 [MH]<sup>+</sup> ; m/z = 533.3 [M-H]<sup>-</sup> + HCl .

**Exemple 50 : Chlorhydrate de N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N-(3-méthoxyphényl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propényl]-urée**

On procède comme à l'exemple 26 en partant du produit de l'exemple 49 au lieu du produit de l'exemple 25 et obtient ainsi le sel attendu avec un rendement de 78%.

**Exemple 51 : 4-[2-[[[(3,4-diméthoxyphényl)amino]-carbonyl]-(3,3-diphényl-1-propyl)amino]méthyl]-2-propen-1-yl]-piperazinecarboxylate de (1,1-diméthyléthyle)**

On procède comme à l'exemple 24 en utilisant au stade 3 l'isocyanate 3j au lieu de l'isocyanate 3b indiqué au tableau 3 et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 89%.

Résultats analytiques :

CCM : Rf : 0.08 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt)

RMN : (DPX 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\square$  (ppm) 1.44 (s, 9H, Ha), 2.32 (m, 2\*2H, Hb), 2.39 (m, 2H, Hc), 2.94 (s, 2H, Hd), 3.20 (m, 2H, He), 3.35 (sl, 2\*2H, Hf), 3.81 (s, 2H, Hg), 3.85 (s, 3H, Hh), 3.87 (s, 3H, Hi), 3.93 (t, 1H, Hj), 4.90 et 5.05 (s, 2\*1H, Hk et Hk'), 6.70 (dd, 1H, Hl), 6.78 (dd, 1H, Hm), 7.18 (d, 1H, Hn), 7.13-7.32 (m, 10H, Haromatiques), 8.34 (sl, 1H, Ho).

SM : (électrospray en modes positif et négatif) : m/z = 629 [MH]<sup>+</sup> ; m/z = 573 [MH]<sup>+</sup>-tBu ;

m/z = 529 [MH]<sup>+</sup>-boc ; m/z = 527 [M-H]

**Exemple 52 : Chlorhydrate de N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N-(3,4-diméthoxyphényl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propényl]-urée**

On procède comme à l'exemple 25 en partant du produit de l'exemple 51 au lieu de partir du produit de l'exemple 24 (libération de Nboc) puis on prépare le sel comme à

l'exemple 26 en partant du produit ainsi obtenu au lieu du produit de l'exemple 25. On obtient ainsi le produit attendu sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 83%.

**Résultats analytiques :**

5 CCM : Rf : 0.17 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH)

RMN du chlorhydrate: (DPX 300 MHz, DMSO à 80°C) : □ (ppm)

2.30 (m, 2H, Ha), 2.77 (sl, 2\*2H, Hb), 3.00-3.40 (masqué, 2H, Hc), 3.14 (sl, 2\*2H, Hd), 3.19 (m, 2H, He), 3.70 (s, 3H, Hf), 3.72 (s, 3H, Hg), 3.97 (t, 1H, Hh), 3.99 (sl, 2H, Hi), 4.99  
10 et 5.15 (sl, 2\*1H, Hj et Hj'), 6.80 (d, 1H, Hk), 6.94 (dd, 1H, Hl), 7.11-7.19 et 7.23-7.34 (m, 11H, Haromatiques + Hm), 7.89 (s, 1H, Hn), 9.06 (sl, 2H, Ho).

SM du chlorhydrate: m/z = 529.3 [M]<sup>+</sup> ; m/z = 563.3 [M-2H]<sup>-</sup> + HCl

15 **Exemple 53 : 4-[2-[[ (3,3-diphényl-1-propyl) [[ (1,3-benzodioxol-4-yl) amino] carbonyl] amino] méthyl]-2-propen-1-yl]-piperazinecarboxylate de (1,1-diméthyléthyle**

On procède comme à l'exemple 24 en utilisant au stade 3 l'isocyanate 3k au lieu de l'isocyanate 3b indiqué au tableau  
20 3 et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 87%.

**Résultats analytiques :**

CCM : Rf : 0.22 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt)

RMN : (DPX 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : □ (ppm) 1.44 (s, 9H, Ha), 2.31  
25 (m, 2\*2H, Hb), 2.37 (m, 2H, Hc), 2.93 (s, 2H, Hd), 3.18 (m, 2H, He), 3.32 (m, 2\*2H, Hf), 3.78 (s, 2H, Hg), 3.92 (t, 1H, Hh), 5.02 et 5.19 (sl, 2\*1H, Hi et Hi'), 5.93 (s, 2H, Hj), 6.59 (dd, 1H, Hk), 3.71 (d, 1H, Hl), 7.04 (d, 1H, Hm), 7.1-7.30 (m, 10H, Haromatiques), 8.36 (sl, 1H, Hn).

30 SM : (électrospray en modes positif et négatif) : m/z = 613.3 [MH]<sup>+</sup> ; m/z = 557.2 [MH]<sup>+</sup>-tBu ; m/z = 513.2 [MH]<sup>+</sup>-boc ; m/z = 611.4 [M-H]<sup>-</sup>

**Exemple 54 : Chlorhydrate de N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propé-  
35 nyl]-urée**

On procède comme à l'exemple 25 en partant du produit de l'exemple 53 au lieu de partir du produit de l'exemple 24 (libération de Nboc) puis on prépare le sel comme à

l'exemple 26 en partant du produit ainsi obtenu au lieu du produit de l'exemple 25. On obtient ainsi le produit attendu sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 79%.

**Résultats analytiques :**

5 CCM : Rf : 0.21 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH)

RMN du chlorhydrate: (DPX 300 MHz, DMSO à 80°C) : □ (ppm)

2.30 (m, 2H, Ha), 2.86 (sl, 2\*2H, Hb), 3.18 (m, 2H, Hc), 3.19 (sl, 2\*2H, Hd), 3.19 (masqué, 2H, He), 3.97 (t, 1H, Hf), 4.01 (sl, 2H, Hg), 5.02 et 5.19 (sl, 2\*1H, Hh et Hh'), 5.91 (s, 2H, 10 Hi), 6.73 (d, 1H, Hj), 6.82 (dd, 1H, Hk), 7.10 (d, 1H, Hl), 7.15 (tt, 2H, Hm), 7.23-7.33 (m, 8H, Haromatiques), 7.96 (sl, 1H, Hn), 9.13 (sl, 2H, Ho).

SM du chlorhydrate : m/z = 513.2 [M]<sup>+</sup> ; m/z = 547.2 [M-2H]<sup>-</sup> + HCl

15 **Exemple 55 : 4-[2-[[[(3,3-diphényl-1-propyl)[[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]carbonyl]amino]méthyl]-2-propen-1-yl]-piperazinecarboxylate de (1,1-diméthyléthyle)**

On procède comme à l'exemple 24 en utilisant au stade 3 l'isocyanate 3l au lieu de l'isocyanate 3b indiqué au tableau 20 3 et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 94%.

**Résultats analytiques :**

CCM : Rf : 0.07 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt)

RMN : (DPX 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : □ (ppm) 1.44 (s, 9H, Ha), 2.35 25 (m, 2\*2H, Hb), 2.38 (m, 2H, Hc), 2.95 (sl, 2H, Hd), 3.19 (m, 2H, He), 3.41 (sl, 2\*2H, Hf), 3.81 (s, 3H, Hg), 3.82 (s, 2\*3H, Hh), 3.82 (sl, 2H, Hi), 3.93 (t, 1H, Hj), 4.90 et 5.07 (s, 2\*1H, Hk et Hk'), 6.68 (sl, 2 H, Hl), 7.12-7.32 (m, 10H, Haromatiques), 8.39 (sl, 1H, Hm).

30 SM : (électrospray en modes positif et négatif) : m/z = 659.3 [MH]<sup>+</sup> ; m/z = 603.3 [MH]<sup>+</sup>-tBu ; m/z = 559.2 [MH]<sup>+</sup>-boc ; m/z = 657.4 [M-H]<sup>-</sup>

35 **Exemple 56 : Chlorhydrate de N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propényl]-N-(3,4,5-triméthoxyphényl)-Urée**

On procède comme à l'exemple 25 en partant du produit de l'exemple 55 au lieu de partir du produit de l'exemple 24 (libération de Nboc) puis on prépare le sel comme à

l'exemple 26 en partant du produit ainsi obtenu au lieu du produit de l'exemple 25. On obtient ainsi le produit attendu sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 86%.

**Résultats analytiques:**

5 CCM : Rf : 0.16 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH)

RMN du chlorhydrate: (DPX 300 MHz, DMSO à 80°C) : □ (ppm)

2.30 (m, 2H, Ha), 2.77 (sl, 2\*2H, Hb), 3.07-3.39 (masqué, 2H, Hc), 3.14 (sl, 2\*2H, Hd), 3.19 (m, 2H, He), 3.62 (s, 3H, Hf), 3.73 (s, 2\*3H, Hg), 3.97 (t, 1H, Hh), 4.00 (sl, 2H, Hi), 4.99  
10 et 5.14 (sl, 2\*1H, Hj et Hj'), 6.86 (s, 2H, Hk), 7.11-7.34 (m, 10 H, Haromatiques), 7.93 (s, 1H, Hl), 7.89 (s, 1H, Hn), 9.02 (sl, 2H, Hm).

SM du chlorhydrate: m/z = 559.3 [M]<sup>+</sup> ; m/z = 693.2 [M-2H]<sup>-</sup> + HCl

15 **Exemple 57 : 4-[2-[[[(3,3-diphényl-1-propyl) [[4-(trifluorométhyl)phényl]amino]carbonyl]amino]méthyl]-2-propen-1-yl]-piperazinecarboxylate de (1,1-diméthyléthyle)**

On procède comme à l'exemple 24 en utilisant au stade 3 l'isocyanate 3m au lieu de l'isocyanate 3b indiqué au tableau  
20 3 et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 95%.

**Résultats analytiques :**

CCM : Rf : 0.20 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt)

25 RMN : (DPX 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, il y a un conformère 90/10) : □ (ppm) 1.47 (s, 9H, Ha), 2.35 (m, 2\*2H, Hb), 2.39 (m, 2H, Hc), 2.94 (sl, 2H, Hd), 3.21 (m, 2H, He), 3.40 (sl, 2\*2H, Hf), 3.82 (sl, 2H, Hg), 3.94 (t, 1H, Hh), 4.93 et 5.01 (sl, 2\*1H, Hi et Hi'), 7.13-7.32 (m, 10 H, Haromatiques), 7.49 et 7.52 (AA'BB', 4H, et Hj,j' Hk,k'), 8.42 (s, 1H, Hl).

30 SM : (électrospray en modes positif et négatif) : m/z = 637.3 [MH]<sup>+</sup> ; m/z = 681.2 [MH]<sup>+</sup>-tBu ; m/z = 635.3 [M-H]<sup>-</sup> ; m/z = 1271.9 [2M-H]<sup>-</sup>

35 **Exemple 58 : Chlorhydrate de N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N-[4-(trifluorométhyl)phényl]-N'-[2-[(piperazin-1-yl)méthyl]-2-propényl]-Urée**

On procède comme à l'exemple 25 en partant du produit de l'exemple 57 au lieu de partir du produit de l'exemple 24 (libération de Nboc) puis on prépare le sel comme à l'exemple

26 en partant du produit ainsi obtenu au lieu du produit de l'exemple 25. On obtient ainsi le produit attendu sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 84%.

**Résultats analytiques:**

5 CCM : Rf : 0.17 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH)

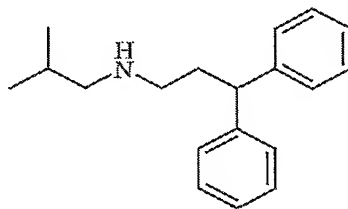
RMN du chlorhydrate: (DPX 300 MHz, DMSO à 80°C Il y a un conformère 90/10) : □ (ppm) 2.32 (m, 2H, Ha), 2.77 (sl, 2\*2H, Hb), 3.15 (sl, 2\*2H, Hc), 3.23 (m, 2H, Hd), 3.00-3.60 (masqué, 2H, He), 3.98 (t, 1H, Hf), 4.06 (sl, 2H, Hg), 4.96 et 5.10 (sl, 2\*1H, Hh et Hh'), 7.12-7.33 (m, 10 H, Haromatiques), 7.53 et 7.68 (AA'BB', 4H, et Hi,i' Hj,j'), 8.49 (s, 1H, Hk), 8.89 (sl, 2H, Hl).

SM du chlorhydrate: m/z = 537.3 [M]<sup>+</sup> ; m/z = 635.3 [M-2H]<sup>-</sup> ; m/z = 571.2 [M-2H]<sup>-</sup> + HCl

15 **Exemple 59** : N-(3,3-diphényl-1-propyl)-N-(2-méthylpropyl)-N'-(4-méthylphényl)-urée

Stade 1 : Synthèse du composé (19)

20



(19)

25

Dans un ballon de 50 mL sous atmosphère d'azote, sont introduits successivement la 3,3-diphénylpropylamine (20) (2.00 g, 9.53 mmol, 1 éq) et l'isobutyraldéhyde (21) (682 mg, 9.46 mmol, 1 éq) dans 50 ml de méthanol. Le milieu réactionnel est alors agité pendant 45 mn à température ambiante avant d'introduire NaBH<sub>3</sub>CN (595 mg, 9.47 mmol, 1éq). Une fois cette introduction effectuée, l'agitation est prolongée pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est alors repris par de l'eau, et la phase organique extraite par du dichlorométhane. Cette dernière séchée sur MgSO<sub>4</sub>, est filtrée et le solvant chassé sous vide sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif. L'huile jaune obtenue est alors chromatographiée sur colonne de silice (éluant : 60/40



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt) pour finalement obtenir le produit (19) attendu également sous forme d'une huile jaune (1.18 g,  $\eta$  = 46%).

Résultats analytiques :

CCM : Rf : 0.27 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH)

5 RMN : (DPX 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\square$  (ppm) 0.73 (d, 2\*3H, Ha), 1.59 (septuplet, 1H, Hb), 2.13 (q, 2H, Hc), 2.27 (d, 2H, Hd), 2.45 (t, 2H, He), 3.90 (t, 1H, Hf), 7.00-7.20 (m, 10H , Haromatiques).

10 Stade 2 : N-(3,3-diphényl-1-propyl)-N-(2-méthylpropyl)-N'-(4-méthylphényl)-urée

On procède comme au stade 3 de l'exemple 24 à partir du produit obtenu au stade 1 ci-dessus au lieu du produit obtenu au stade 2 de l'exemple 24 en utilisant l'isocyanate 3g au lieu de l'isocyanate 3b indiqué au tableau 3. On obtient  
15 ainsi le produit attendu avec un rendement de 94%.

**Exemple 60 : N-(3,3-diphényl-1-propyl)-N-(2-méthylpropyl)-N'-[(2-chlorophényl)méthyl]- Urée**

On procède comme au stade 2 de l'exemple 59 en utilisant l'isocyanate 3e au lieu de l'isocyanate 3g et obtient ainsi  
20 le produit attendu avec un rendement de 91%.

**Exemple 61 : N-(3,3-diphényl-1-propyl)-N-(2-méthylpropyl)-N'-(3-méthoxyphényl)- Urée**

On procède comme au stade 2 de l'exemple 59 en utilisant l'isocyanate 3a au lieu de l'isocyanate 3g et obtient ainsi  
25 le produit attendu avec un rendement de 90%.

**Exemple 61b : N-(3,3-diphényl-1-propyl)-N-(2-méthylpropyl)-N'-(4-méthoxyphényl)- Urée**

On procède comme au stade 2 de l'exemple 59 en utilisant l'isocyanate 3d au lieu de l'isocyanate 3g et obtient ainsi  
30 le produit attendu avec un rendement de 85%.

Résultats analytiques :

CCM : Rf : 0.82 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)

35 RMN : (DPX 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\square$  (ppm) 0.89 (d, 2\*3H, Ha), 1.91 (m, 1H, Hb), 2.40 (m, 2H, Hc), 3.08 (d, 2H, Hd), 3.23 (m, 2H, He), 3.77 (s, 3H, Hf) , 3.91 (t1, 1H, Hg), 5.98 (s1, 1H, Hh), 6.80 et 7.15 (AA'BB', 4H, Hi,i',j,j'), 7.16-7.36 (m, 10H, Haromatiques).

SM : (électrospray en mode positif) : m/z = 417 [MH]<sup>+</sup> ' m/z =

437 [MNa]<sup>+</sup> ; m/z = 833 [2M+H]<sup>+</sup>

**Exemple 62 : 3-[[[(3,3-diphényl-1-propyl)(2-méthylpropyl)-amino]carbonyl]amino]-Benzoate de méthyle**

On procède comme au stade 2 de l'exemple 59 en utilisant  
5 l'isocyanate 3b au lieu de l'isocyanate 3g et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 91%.

Résultats analytiques :

CCM : Rf : 0.86 (éluant : 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)

RMN : (DPX 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : □ (ppm) 0.91 (d, 2\*3H, Ha), 1.93  
10 (m, 1H, Hb), 2.42 (m, 2H, Hc), 3.11 (d, 2H, Hd), 3.26 (dd, 2H, He), 3.92 (masqué, 1H, Hf), 3.92 (s, 3H, Hg), 6.08 (s, 1H, Hh), 7.19-7.38 et 7.69 (m, 11H et 3H, Haromatiques).

SM : (électrospray en mode positif) : m/z = 445 [MH]<sup>+</sup> ; m/z = 413 [MH]<sup>+</sup>-MeOH ; m/z = 467 [MNa]<sup>+</sup>

15 **Exemple 63 : acide 3-[[[(3,3-diphényl-1-propyl)(2-méthylpropyl)-amino]carbonyl]amino] benzoïque**

On procède comme à l'exemple 27 à partir du produit obtenu à l'exemple 62 et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 69%.

20 **Exemple 64 : N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-(2-méthyl-propyl)-N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-Urée**

On procède comme au stade 2 de l'exemple 59 en utilisant l'isocyanate 3k au lieu de l'isocyanate 3g et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 92%.

25 **Exemple 65 : N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-(2-méthyl-propyl)-N-(3,4-diméthoxyphényl)-Urée**

On procède comme au stade 2 de l'exemple 59 en utilisant l'isocyanate 3j au lieu de l'isocyanate 3g et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 89%.

30 **Exemple 66 : Chlorhydrate de N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-(2-méthyl-1-propyl)-N-(3,4,5-triméthoxyphényl)-urée**

On procède comme au stade 2 de l'exemple 59 en utilisant l'isocyanate 3l au lieu de l'isocyanate 3g et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 94%.

35 **Exemple 67 : N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-(2-méthyl-propyl)-N-(4-phenoxyphényl)-Urée**

On procède comme au stade 2 de l'exemple 59 en utilisant l'isocyanate 3i au lieu de l'isocyanate 3g et obtient ainsi

le produit attendu avec un rendement de 88%.

**Exemple 68** : N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-(2-méthyl-propyl)-N-[4-(trifluorométhyl)-phényl]-urée

On procède comme au stade 2 de l'exemple 59 en utilisant

5 l'isocyanate 3m au lieu de l'isocyanate 3g et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 87%.

**Exemple 69** : N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-(2-méthyl-propyl)-N-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-Urée

On procède comme au stade 2 de l'exemple 59 en utilisant

10 l'isocyanate 3n au lieu de l'isocyanate 3g et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 93%.

**Exemple 70** : N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-(2-méthyl-propyl)-N-(phényléthyl)-Urée

On procède comme au stade 2 de l'exemple 59 en utilisant

15 l'isocyanate 3c au lieu de l'isocyanate 3g et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 85%.

**Exemple 71** : N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-(2-méthyl-propyl)-N-cyclohexyl-Urée

On procède comme au stade 2 de l'exemple 59 en utilisant

20 l'isocyanate 3c au lieu de l'isocyanate 3g et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 86%.

**Exemple 72** : N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-(2-méthyl-propyl)-N-(tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-yl)-Urée

On procède comme au stade 2 de l'exemple 59 en utilisant

25 l'isocyanate 3p au lieu de l'isocyanate 3g et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 83%.

**Exemple 73** : N'-(3,3-diphényl-1-propyl)-N'-(2-méthylpropyl)-N-(4-butoxyphényl)-Urée

On procède comme au stade 2 de l'exemple 59 en utilisant

30 l'isocyanate 3q au lieu de l'isocyanate 3g et obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 86%.

**Exemple 131** : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE :

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Produit de l'exemple 24 ..... 0,2 g

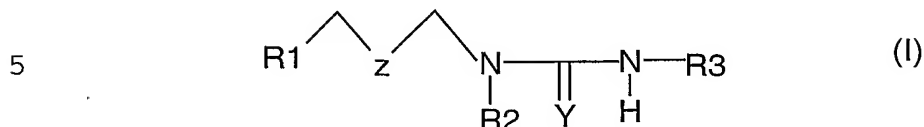
35 Excipient pour un comprimé terminé à ..... 1 g

(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

71

REVENDICATIONS

1) Produits de formule (I) :



dans laquelle :

- 10 Y représente l'atome d'oxygène ou de soufre,  
 Z représente le radical divalent C=CH<sub>2</sub>, CH-CH<sub>3</sub> ou CH<sub>2</sub>,  
 R1 représente un atome d'hydrogène, un radical morpholinyle  
 éventuellement substitué ou un radical diaminé de formule:

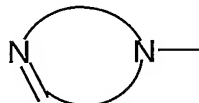


qui représente :

- 20 soit un radical saturé :

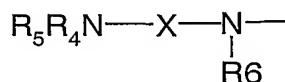


- 25 soit un radical insaturé :



30

soit le radical ;



35

dans lesquels l'arc continu indique que les deux atomes  
 d'azote forment un radical monocyclique hétérocyclique saturé

ou insaturé éventuellement substitué constitué au plus de 8 chaînons, les atomes d'azote pouvant être ou ne pas être consécutifs sur le cycle ainsi formé,  
X représente un radical carbonyle, alkylène ou alkénylène  
5 linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre,  
R4, R5 et R6 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les groupements protecteurs de l'atome  
10 d'azote, les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone, cycloalkyle renfermant au plus 6 chaînons, aryle et arylalkyle, tous ces radicaux alkyle, cycloalkyle, aryle et arylalkyle étant eux-mêmes éventuellement substitués,  
15 R2 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux aryle ou hétéroaryle eux-mêmes éventuellement substitués et le radical -NR4R5 dans  
20 lequel R4 et R5 identiques ou différents ont la signification indiquée ci-dessus,  
R3 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, cycloalkyle renfermant au plus 12 chaînons, aryle, hétéroaryle, ary-  
25 lalkyle ou hétéroarylalkyle dans lesquels le radical alkyle est linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, tous ces radicaux étant éventuellement substitués, étant entendu que tous les radicaux hétérocyclique, morpho-  
linyle, cycloalkyle, alkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle  
30 et hétéroarylalkyle indiqués ci-dessus comme étant éventuellement substitués, sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, phényle, phénoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, carboxy libre,  
35 salifié ou estérifié, les radicaux alkyle, alkényle, alkylthio ou alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone, les radicaux -NR4R5, -NHR4, -COR4, -COOR4 et -CONHR4 dans lesquels R4 a la signification indiquée

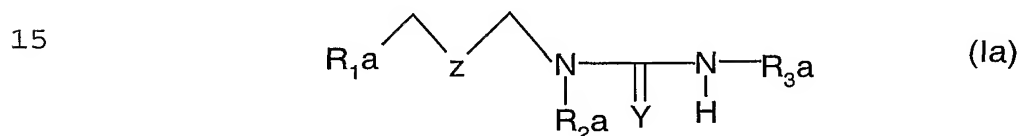
ci-dessus et les radicaux à fonction acide et isostères d'acide,

tous les radicaux aryle et arylalkyle étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol formé sur

5 deux atomes de carbone consécutifs du radical aryle  
considéré,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

**2)** Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ia) :

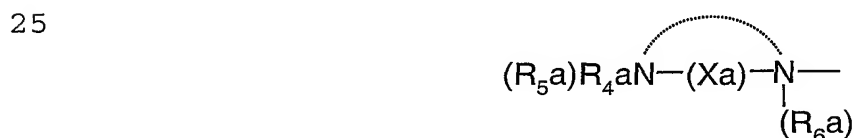


dans laquelle :

20 Y représente l'atome d'oxygène ou de soufre,

Z représente le radical divalent  $C=CH_2$ ,  $CH-CH_3$  ou  $CH_2$ .

R1a représente un atome d'hydrogène, un radical morpholinyle éventuellement substitué ou un radical diaminé de formule :



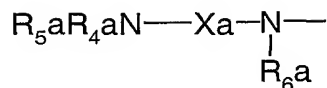
qui représente soit un radical saturé :



soit un radical insaturé :



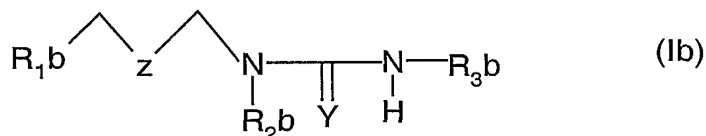
soit le radical :



- 5 dans lesquels l'arc continu indique que les deux atomes d'azote forment un radical hétérocyclique choisi parmi les radicaux imidazolyle, pyrazolyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, furazannyle, imidazolidinyle, delta-2-
- 10 imidazolinyle, pyrazolidinyle, delta-3-pyrazolinyle, pipérazinyle ou encore homopipérazinyle, ces radicaux hétérocycliques étant éventuellement substitués par un radical carboxy libre ou estérifié, phényle, alkyle ou phénylalkyle dans lesquels le radical alkyle est linéaire ou
- 15 ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, Xa représente un radical carbonyle, alkylène ou alkénylène linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,
- 20 R4a, R5a et R6a identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les groupements protecteurs de l'atome d'azote, les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone, cycloalkyle renfermant au plus 6 chaînons, phényle et phénylalkyle (benzyle et phénéthyle),
- 25 ces radicaux alkyle, cycloalkyle, phényle et phénylalkyle (benzyle et phénéthyle) étant eux-mêmes éventuellement substitués, R2a représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement
- 30 substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi le radical phényle éventuellement substitué et le radical -NR4aR5a dans lequel R4a et R5a identiques ou différents ont la signification indiquée ci-dessus,
- 35 R3a représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, cycloalkyle renfermant 5 ou 6 chaînons, adamantyle, pyridinyle, quinoléinyle, phényle ou phénylalkyle dans lesquels le

radical alkyle est linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,  
 étant entendu que tous les radicaux cycloalkyle, alkyle,  
 5 phényle et phénylalkyle indiqués ci-dessus comme étant éventuellement substitués, sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, phényle, phénoxy, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou  
 10 estérifié, les radicaux alkyle, alkényle, alkylthio ou alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et le radical -NR<sub>4a</sub>R<sub>5a</sub> dans lequel R<sub>4a</sub> et R<sub>5a</sub> identiques ou différents ont la signification indiquée ci-dessus, tous les radicaux phényle et phénylalkyle étant de plus  
 15 éventuellement substitués par un radical dioxol formé sur deux atomes de carbone consécutifs du radical phényle considéré, lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-  
 20 isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).  
**3)** Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ib) :

25



30

dans laquelle :

Y représente l'atome d'oxygène ou de soufre,

Z représente le radical divalent C=CH<sub>2</sub> CH, -CH<sub>3</sub> ou CH<sub>2</sub>,

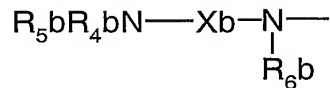
R<sub>1b</sub> est tel que ou bien R<sub>1b</sub> représente un atome d'hydrogène

35 ou un radical pipérazinyle ou homopipérazinyle éventuellement substitués par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical carboxy libre ou estérifié,



76

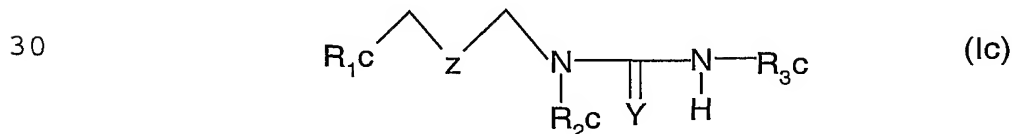
ou bien R1b représente le radical



5

dans lequel Xb représente un radical carbonyle ou alkylène linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, R4b, R5b et R6b identiques ou différents sont choisis parmi  
 10 l'atome d'hydrogène ; le radical carboxy estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone; les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone ; les radicaux cycloalkyle renfermant au plus 6 chaînons ; phényle ; benzyle  
 15 et phénéthyle ; tous ces radicaux alkyle, cycloalkyle, phényle, benzyle et phénéthyle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, phényle, phénoxy , trifluorométhyle, cyano,  
 20 carboxy libre, salifié ou estérifié, les radicaux alkyle, alkényle, alkylthio ou alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et le radical -NH2 dans lequel les atomes d'hydrogène sont éventuellement substitués par un ou deux radicaux alkyle linéaires ou  
 25 ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone, R2b représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi le radical phényle éventuellement  
 30 substitué et le radical -NH2 dans lequel l'un ou les deux atomes d'hydrogène sont éventuellement substitués par un ou deux substituants identiques ou différents choisis parmi les radicaux alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone et phényle lui-même éventuellement  
 35 substitué, tous ces radicaux phényle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, phényle, phénoxy , trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié et les

radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone,  
 R3b représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, cyclohexyle,  
 5 cyclopentyle, adamantyle, phényle ou phénylalkyle dans lesquels le radical alkyle est linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone et le radical phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène,  
 10 les radicaux hydroxyle, phényle, phénoxy, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, les radicaux alkyle, alkényle, alkylthio et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et le radical -NH2 dans lequel les atomes d'hydrogène sont éventuellement  
 15 substitués par un ou deux radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone, tous les radicaux phényle, benzyle et phénéthyle étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol formé sur deux atomes de carbone consécutifs du radical phényle  
 20 considéré,  
 lesdits produits de formule (Ib) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques  
 25 desdits produits de formule (Ib).  
**4) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ic) :**

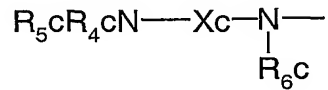


dans laquelle :

35 Y représente l'atome d'oxygène,  
 Z représente le radical divalent C=CH2 ou CH-CH3,  
 R1c est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux pipérazinyle et homopipérazinyle liés par un atome d'azote et

éventuellement substitués sur leur second atome d'azote par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical carboxy libre ou estérifié, ou bien R1c représente le radical

5



- 10 dans lequel Xc représente un radical carbonyle ou alkylène linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, R4c, R5c et R6c identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; le radical carboxy estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4
- 15 atomes de carbone; le radical cyclohexyle éventuellement substitué par un radical NH2 dans lequel les atomes d'hydrogène sont éventuellement substitués par un ou deux radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone; les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés
- 20 renfermant au plus 4 atomes de carbone ; les radicaux phényle ; benzyle et phénéthyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, phényle, phénoxy , trifluorométhyle, cyano,
- 25 carboxy libre, salifié ou estérifié, les radicaux alkyle, alkényle, alkylthio et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et le radical dioxol formé sur deux atomes de carbone consécutifs du radical phényle considéré,
- 30 R2c représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou deux radicaux choisis parmi les radicaux phényle et NH2, les radicaux phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un radical phényle, alkyle ou
- 35 alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et le radical -NH2 étant éventuellement substitué sur l'un ou les deux atomes d'hydrogène par un ou deux radicaux choisis parmi alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4

atomes de carbone et phényle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, R3c représente un radical alkyle linéaire ou ramifié

5 renfermant au plus 4 atomes de carbone, cyclohexyle, adamantyle, phényle ou phénylalkyle dans lesquels le radical alkyle renferme au plus 2 atomes de carbone et le radical phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes

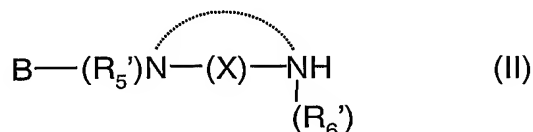
10 d'halogène, le radical hydroxyle, phényle, phénoxy, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, les radicaux alkyle, alkényle, alkylthio ou alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et le radical dioxol formé sur deux atomes de carbone consécutifs

15 du radical phényle considéré, lesdits produits de formule (Ic) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques

20 desdits produits de formule (Ic).

**5) Procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II):**

25



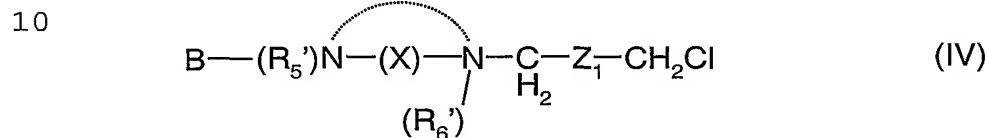
30 dans laquelle B représente soit R4' qui a la signification indiquée à la revendication 1 pour R4 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs soit RL qui représente un reste de résine liée par l'intermédiaire d'un linker via une

35 liaison carbamate, X, R5' et R6' ont les significations indiquées à la revendication 1 respectivement pour X, R5 et R6, dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

à une réaction avec un composé de formule (III) :



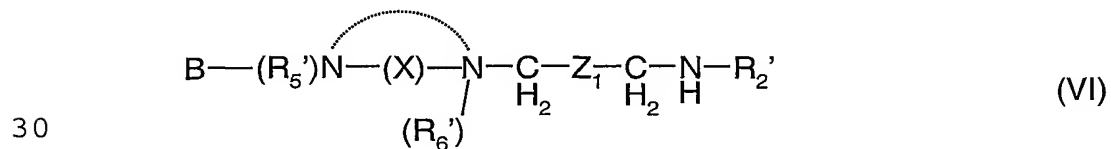
5 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et Z1 représente le radical divalent C=CH<sub>2</sub> ou CH<sub>2</sub>, pour obtenir le produit de formule (IV) :



15 dans laquelle B, X, Z1, R<sub>5</sub>' et R<sub>6</sub>' ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (IV) que l'on soumet à une réaction avec un composé de formule (V) :



20 dans laquelle R<sub>2</sub>' a la signification indiquée à la revendication 1 pour R<sub>2</sub>, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (VI) :



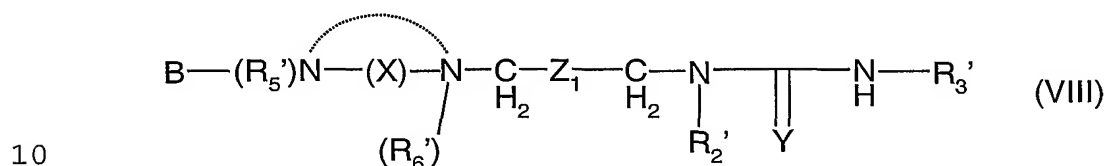
35 dans laquelle B, X, Z1, R<sub>2</sub>', R<sub>5</sub>' et R<sub>6</sub>' ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on soumet à une réaction avec un composé de formule (VII) :



dans laquelle R<sub>3</sub>' a la signification indiquée à la

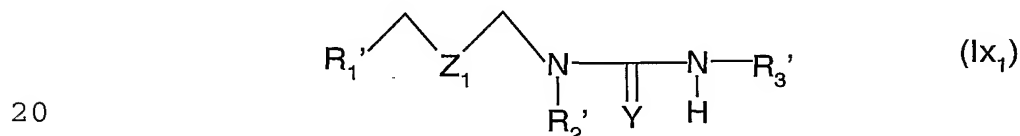
revendication 1 pour R3, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et Y représente l'atome d'oxygène ou de soufre,

5 pour obtenir un produit de formule (VIII) :



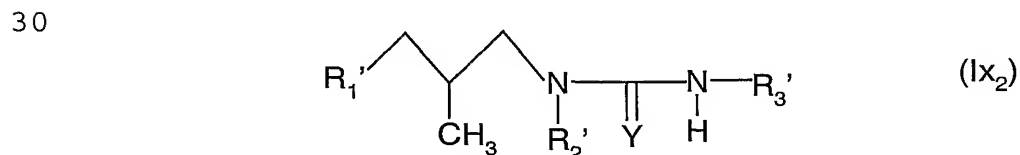
dans laquelle B, X, Y, Z1, R2', R3', R5' et R6' ont les significations indiquées ci-dessus,

15 produit de formule (VIII) qui lorsque B représente R4' constitue un produit de formule (Ix1) :



dans laquelle R1' a la signification indiquée à la revendication 1 pour R1, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et R2', R3', Y et Z1 ont les significations indiquées ci-dessus,

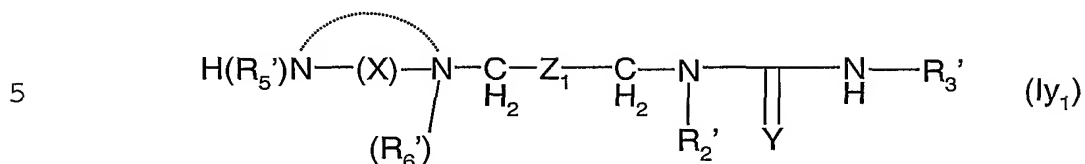
produit de formule (Ix1) que lorsque Z1 représente C=CH2, l'on peut transformer en produit de formule (Ix2) :



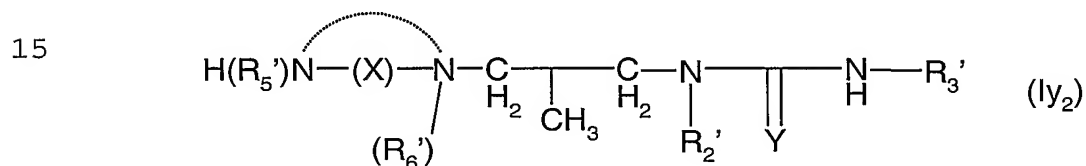
35 dans laquelle R1', R2', R3' et Y, ont les significations indiquées ci-dessus,

produit de formule (VIII) qui lorsque B représente un reste de résine RL tel que défini ci-dessus, l'on peut soumettre à

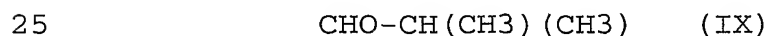
une réaction de coupure pour obtenir un produit de formule (Iy1) :



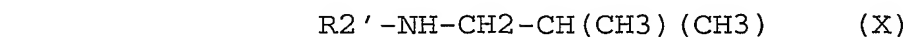
dans laquelle X, Y, Z1, R2', R3', R5' et R6' ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (Iy1) que lorsque Z1 représente C=CH2, l'on peut transformer en produit de formule (Iy2) :



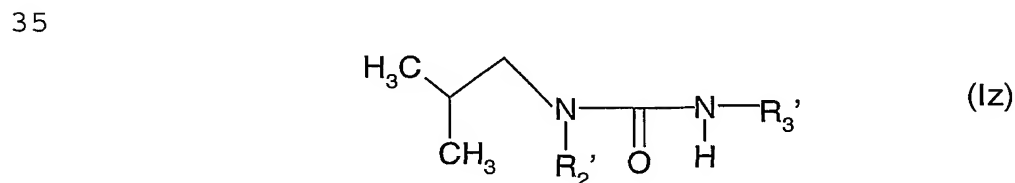
dans laquelle X, Y, R2', R3', R5' et R6' ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (V) tel que défini ci-dessus que l'on peut également faire réagir avec l'aldéhyde de formule (IX) :



pour obtenir un produit de formule (X) :



dans laquelle R2' a la signification indiquée ci-dessus, produit de formule (X) que l'on fait réagir avec le produit de formule (VII) tel que défini ci-dessus pour obtenir le produit de formule (Iz) :



dans laquelle R2' et R3' ont les significations indiquées ci-dessus,

produits de formules (VIII) sous la forme de (Ix1) et (Iy1) et produits de formules (Ix2), (Iy2) et (Iz) qui peuvent être

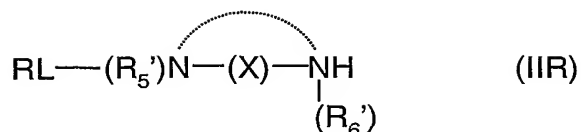
5 des produits de formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
- 10 b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
- c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyle ou sulfone correspondant,
- d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,
- 15 e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,
- f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- 20 g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
- h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle ou encore une réaction de transformation de radical amine en carbamate ou urée ou encore une réaction de
- 25 transformation d'une amine en sulfonamide ou carboxamide,
- i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- 30 k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,

lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

6) Procédé de préparation des produits de formule (IIR) répondant à la formule (II) telle que définie à la revendication 5 lorsque B représente RL:



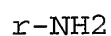


5

dans laquelle RL représente un reste de résine liée par l'intermédiaire d'un linker, X, R<sub>5</sub>' et R<sub>6</sub>' ont les significations indiquées à la revendication 1 respectivement pour X, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

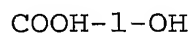
caractérisé en ce que l'on soumet une résine r renfermant un groupement NH<sub>2</sub>:

15



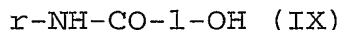
à une réaction avec un linker l possédant une fonction carboxy et un alcool benzylique :

20



pour obtenir un produit de formule (IX) possédant un alcool benzylique libre:

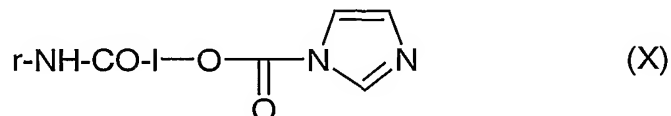
25



dans laquelle r et l ont les significations indiquées ci-dessus,

que l'on fait réagir avec le 1-1 carbonylimidazole pour

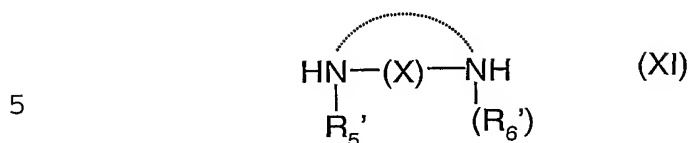
obtenir le produit de formule (X) :



35

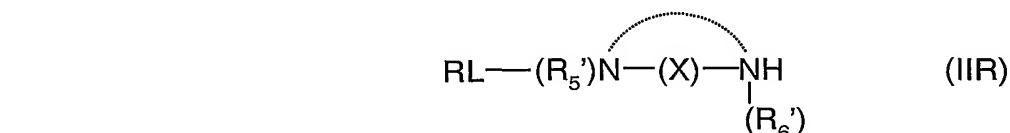
dans laquelle r et l ont les significations indiquées ci-dessus,

que l'on fait réagir avec une amine de formule (XI) :



dans laquelle R<sub>5</sub>' , X et R<sub>6</sub>' ont les significations indiquée ci-dessus,

10 pour obtenir le produit de formule (IIR) :



dans laquelle RL représente le groupement



avec r et l tels que définis ci-dessus.

7) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 4, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

8) Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à la revendication 7.

9) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 4 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés au traitement ou à la prévention de maladies ou de troubles liés à un comportement physiologique anormal au niveau de récepteurs d'ions inorganiques et en particulier au niveau de récepteurs calcium.

10) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie

aux revendications 1 à 4 et/ou de leurs sels  
pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de  
médicaments destinés au traitement ou à la prévention de  
maladies du métabolisme osseux, de maladies  
5 cardiovasculaires, de cancers, de maladies  
neurodégénératives, de maladies du système immunitaire, de  
maladies infectieuses, inflammatoires, de maladies  
autoimmunes, de l'hypercalcémie et de l'hyperparathyroïdisme.

**11)** Utilisation des produits de formule (I) telle que définie  
10 aux revendications 1 à 4 et/ou de leurs sels  
pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de  
médicaments destinés à la prévention ou au traitement de  
maladies du métabolisme osseux, de cancers, d'affections  
neurodégénératives, de l'hypercalcémie et de  
15 l'hyperparathyroïdisme.

**12)** Utilisation des produits de formule (I) telle que définie  
aux revendications 1 à 4 et/ou de leurs sels  
pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de  
médicaments destinés à la prévention ou au traitement  
20 de l'hypercalcémie ou l'hyperparathyroïdisme.

**13)** Utilisation des produits de formule (I) telle que définie  
aux revendications 1 à 4 et/ou de leurs sels  
pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de  
médicaments destinés à la prévention ou au traitement de  
25 maladies du métabolisme osseux.

**14)** Utilisation des produits de formule (I) telle que définie  
aux revendications 1 à 4 et/ou de leurs sels  
pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de  
médicaments destinés à la prévention ou au traitement de  
30 l'ostéoporose.

1/9

Produits 1x de formule (XI) (Produits 1a à 1n):

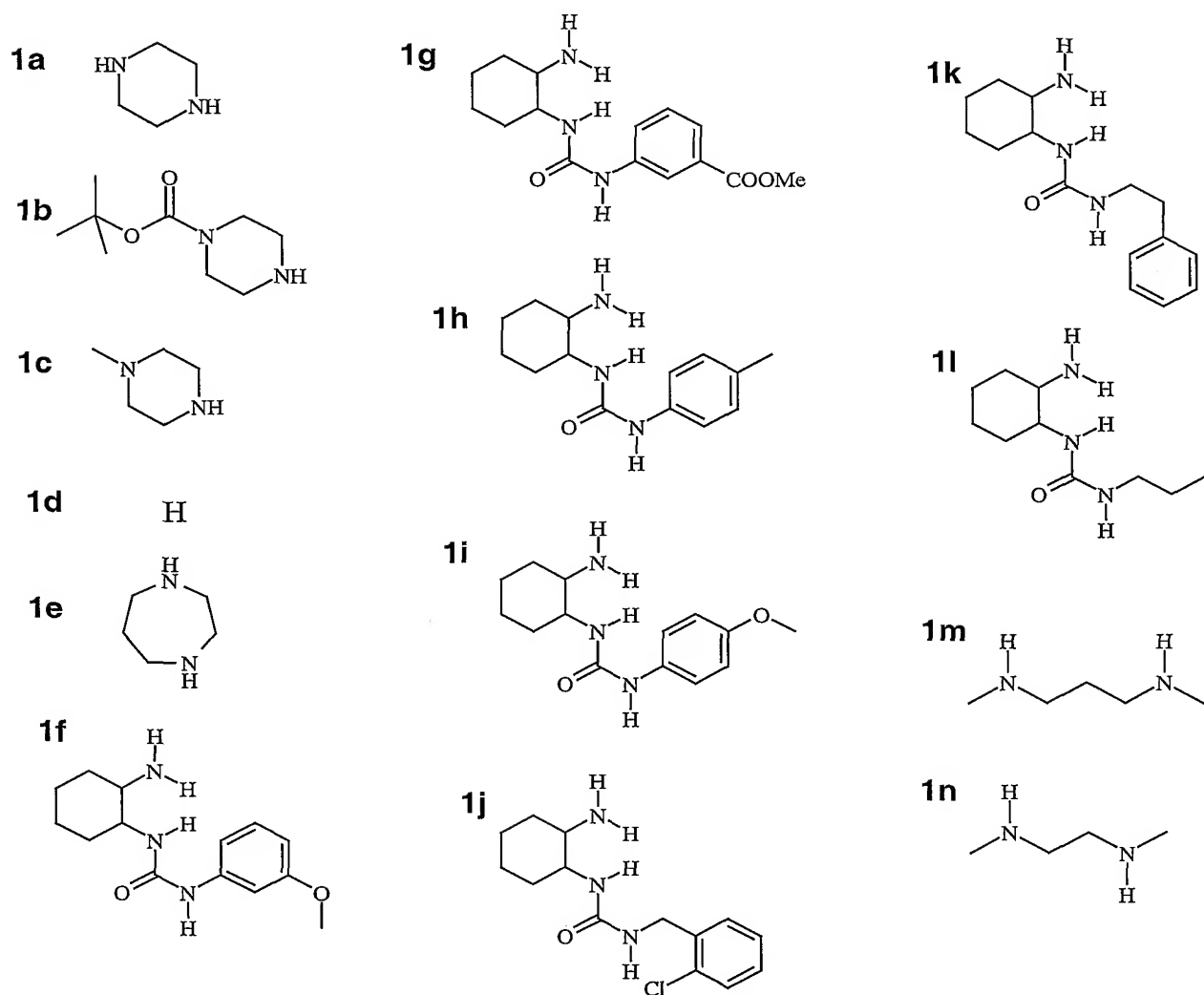
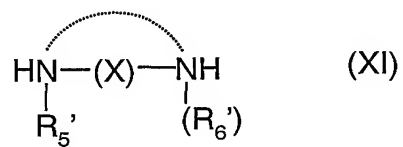


Figure 1

2/9

Produits 2x de formule (V) (Produits 2a à 2g) : R2'-NH2

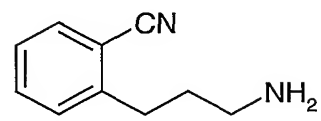
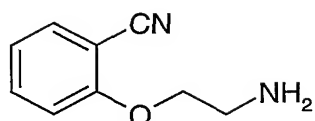
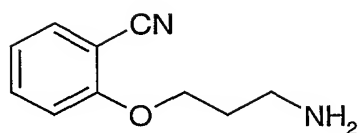
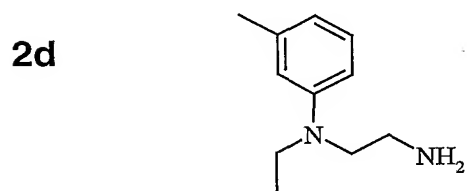
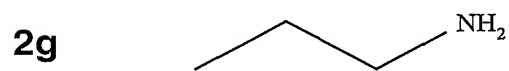
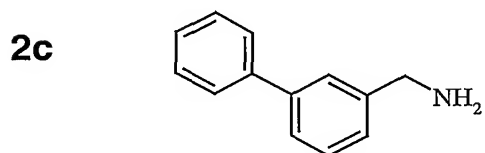
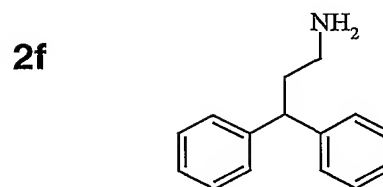
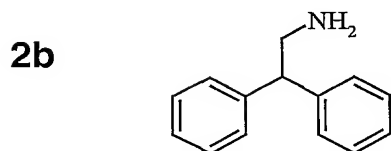
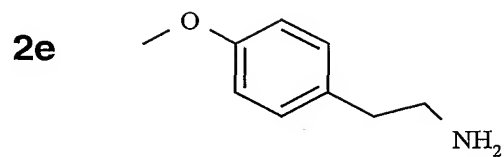
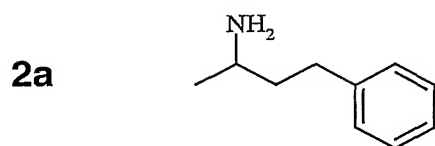


Figure 2

3/9

Produits 3x de formule (VII) (Produits 3a à 3s):  $R3'-N=C=O$   
Tableau de résultats physico-chimiques MH+

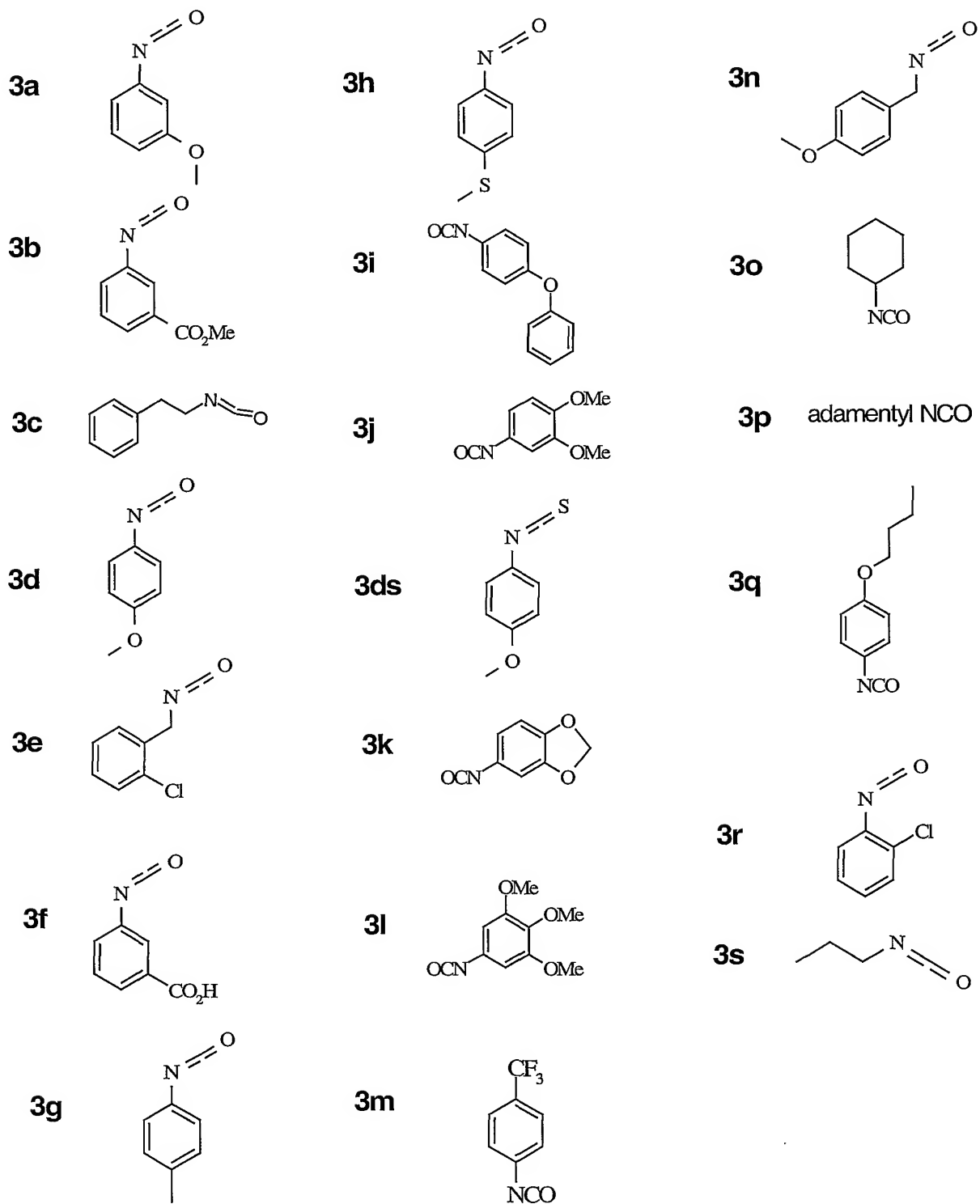


Figure 3a

4 / 9

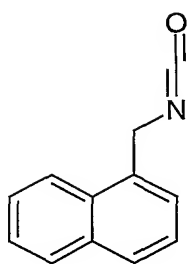
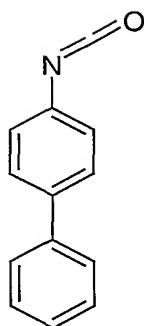
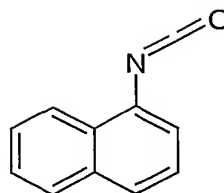
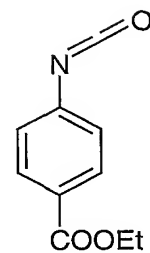
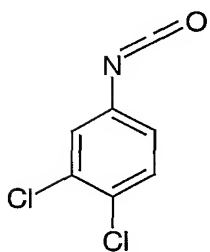
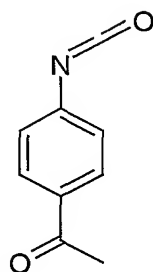
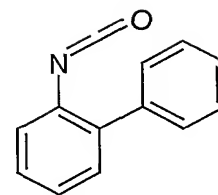
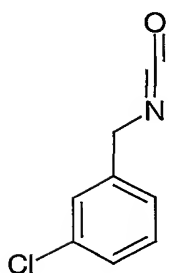
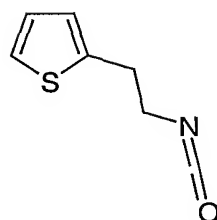
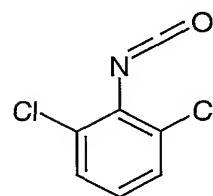
**3t****3w****3u****3v****3x****3y****3z****3z2****3z3****3z4**

Figure 3b

5/9

N° EX	MH +
1	437 +
2	465 +
3	435 +
4	483 +
5	485 +
9	499 +
10	471 +
11	489 +
12	469 +
6	503 +
7	513 +
8	485 +
13	466 +
14	494 +
15	484 +
16	464 +
17	466 +
18	439 +
19	467 +
20	437 +
21	457 +
22	439 +
74	375 +
78	497 +
76	513 +
77	541 +
79	513 +
80	531 +
81	511 +
82	449 +
75	365 +
100	501 +
101	529 +
102	485 +
103	501 +
104	519 +
105	499 +
106	437 +
99	451.4 +
98	513.4 +
97	533.3 +
23	497 +

Figure 4



6/9

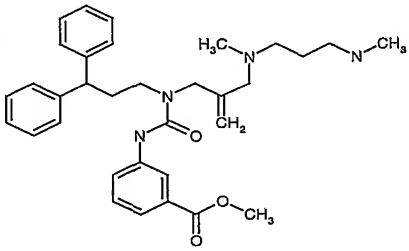
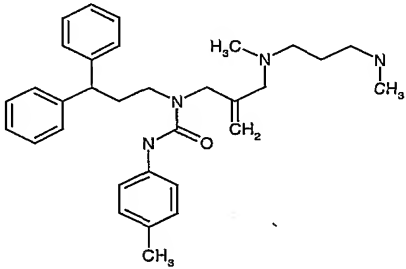
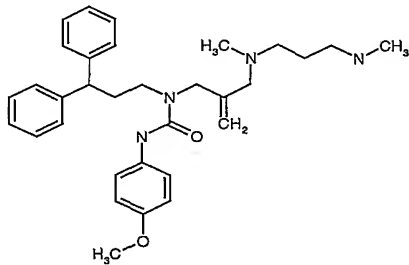
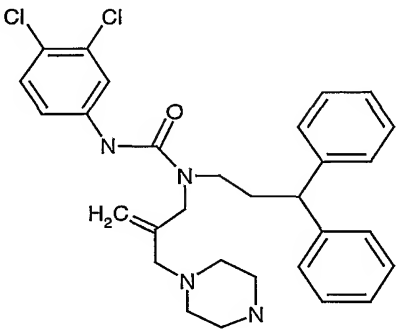
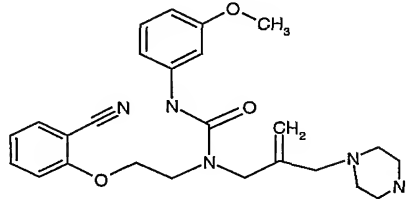
Structure	N° ex.	MH+	composés
	107	543+	1m 2f 3b
	108	499+	1m 2f 3g
	109	515+	1m 2f 3d
	110	538+	1a2f 3x
	111	450+	1a2i 3a

Figure 5a

7/9

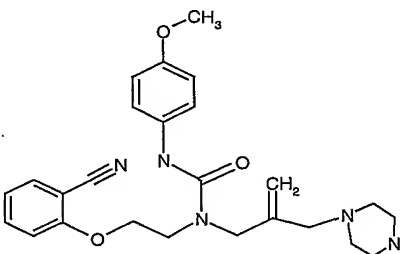
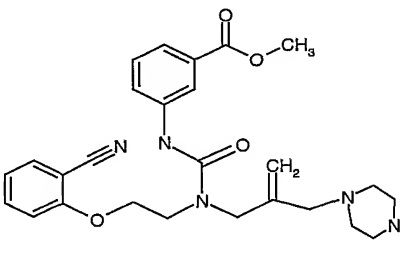
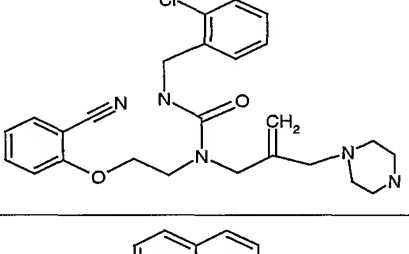
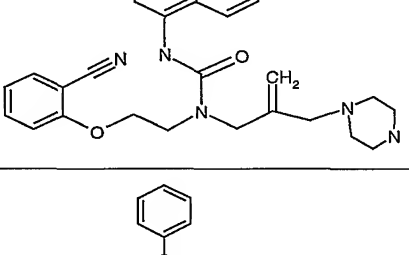
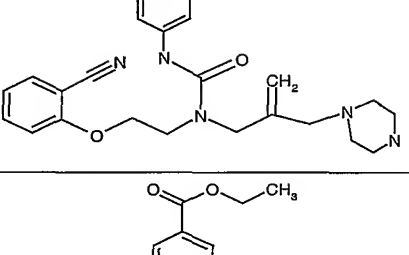
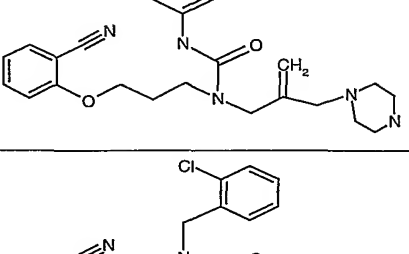
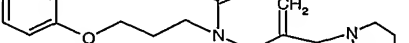
	112	450+	1a2i 3d
	113	478+	1a2i 3b
	114	468+	1a2i 3e
	115	470+	1a2i 3u
	116	496+	1a2h 3w
	117	506+	1a2h 3v
	118	482+	1a2h 3e

Figure 5b

8/9

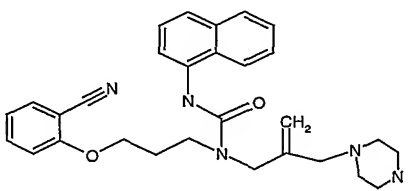
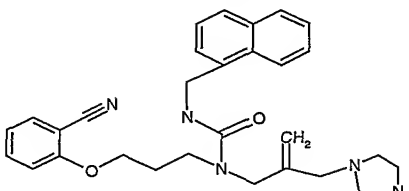
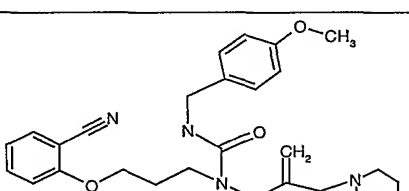
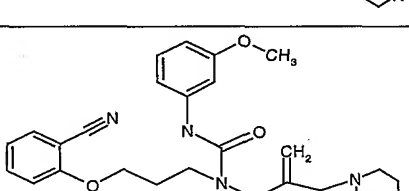
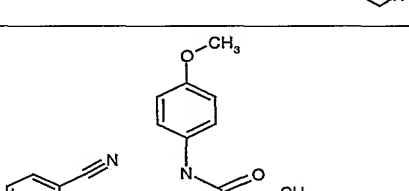
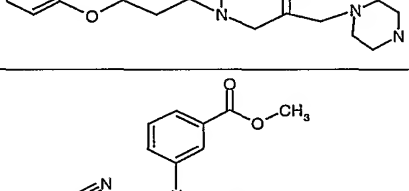
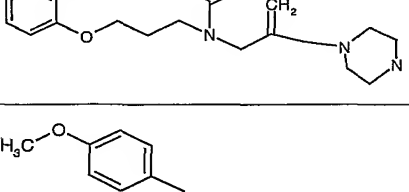
	119	484+	1a2h 3u
	120	498+	1a2h 3t
	121	478+	1a2h 3n
	122	464+	1a2h 3a
	123	464+	1a2h 3d
	124	492+	1a2h 3b
	125	M+=513+	1a 2f 3n

Figure 5c

9/9

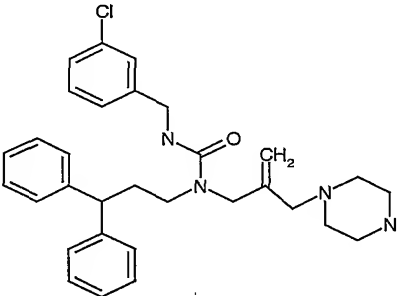
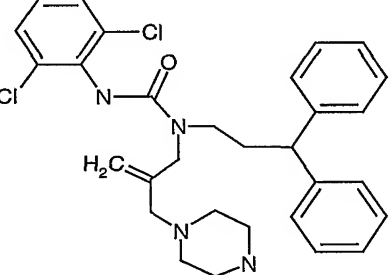
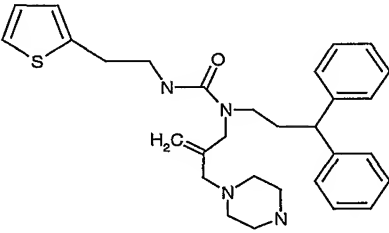
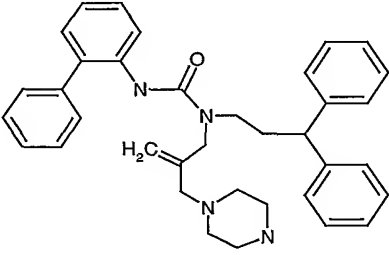
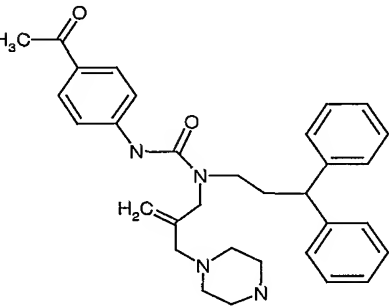
	126	M+= 517+	1a 2f 3z2
	127	538+	1a 2f 3z4
	128	503+	1a 2f 3z3
	129	545+	1a 2f 3z1
	130	511+	1a 2f 3y

Figure 5d